

(博士論文表紙)

2013年度 青森県立保健大学大学院博士論文

# 呼吸が痛覚情報処理に及ぼす影響

分野名 理学療法学分野

学籍番号 1192001

氏名 岩部 達也

指導教員名 尾崎 勇

# 目次

表目次

図目次

用語の説明および定義

第 I 章	序論	... 1
第 II 章	研究小史	
第 1 節	痛覚関連脳電位の先行研究	... 3
第 2 節	痛みと体性-自律神経反射に関する先行研究	... 5
第 3 節	呼吸が痛みに及ぼす影響についての先行研究	... 6
第 III 章	研究の目的, 対象, 方法	
第 1 節	目的	... 8
第 2 節	対象と方法	... 8
第 IV 章	結果	
第 1 節	表皮内電気刺激後の DPG, SSR, 示指および中指の反応 (自覚的な痛みの程度)	... 12
第 2 節	表皮内電気刺激後の PREPs と SSR	... 12
第 3 節	表皮内電気刺激後の DPG 振幅	... 13
第 4 節	表皮内電気刺激後の自覚的な痛みの程度と呼吸周期	... 14
第 5 節	表皮内刺激後の自覚的な痛みの程度と脳や交感神経の反応	... 14
第 6 節	高強度で表皮内電気刺激後の PREPs とその発生源	... 15
第 V 章	考察	
第 1 節	呼吸周期が表皮内電気刺激による PREPs および交感神経活動に与える影響	... 16
第 2 節	呼息に痛みが減弱するメカニズムについて	... 16
第 3 節	自覚的な痛みの程度と PREPs あるいは交感神経活動	... 18
第 4 節	N200 および P400 電位の時空間的特徴	... 18
第 5 節	N200 および P400 電位の発生源	... 19
第 VI 章	結論	... 21
第 VII 章	謝辞	... 22



## 表目次

Table 1 Contrast of expiration phase stimulation with inspiration phase stimulation for mean amplitude values (mean $\pm$ SE) of N200 or P400 components of pain related evoked potentials and SSR with intensity at the threshold in 10 subjects	... 31
Table 2 Contrast of expiration phase stimulation with inspiration phase stimulation for mean amplitude or latency values (mean $\pm$ SE) of N200 or P400 components of pain related evoked potentials and SSR with intensity at 4 times the threshold in 10 subjects	... 32
Table 3 Comparison of mean amplitude or latency values of N200, P400 or SSR and mean relative amplitude change values of DPG between different Wong-Baker FACES pain rating scales in 10 subjects	... 33
Table 4 Contrast of noxious stimulation with sham stimulation for brain regions, the number of voxels, Brodmann area (BA), Talairach coordinates (TAL coord.) , and average voxel value determined from N200 by sLORETA with intensity at 3-4 times the threshold in 9 subjects of N200 clarity group.	... 34
Table 5 Contrast of noxious stimulation with sham stimulation for brain regions, the number of voxels, Brodmann area (BA), Talairach coordinates (TAL coord.) , and average voxel value determined from N200 by sLORETA with intensity at 3-4 times the threshold in 6 subjects of N200 unclarity group.	... 35
Table 6 Contrast of expiration phase stimulation with inspiration phase stimulation for brain regions, the number of voxels, Brodmann area (BA), Talairach coordinates (TAL coord.) , and average voxel value determined from P400 by sLORETA with intensity at 3-4 times the threshold in 15 subjects.	... 36

## 図目次

図1. 呼気CO <sub>2</sub> 濃度, DPG, SSR, 示指および中指の反応 (自覚的な痛みの程度)の一例.	... 37
図2. 痛覚関連脳電位 (PREPs) の代表例 (A) および全被験者10例の総加算平均波形 (B) .	... 38
図3. 呼息相 (灰色) あるいは吸息相 (黒色) 刺激による各被験者の痛覚関連脳電位 (PREPs) のroot mean square (RMS) 波形.	... 39
図4. 表皮内電気刺激後の指尖容積脈波 (DPG) の経時的な変化.	... 40
図5. 全被験者における呼息あるいは吸息時に表皮内電気刺激したさいのWong-Baker FACES pain rating scaleによる自覚的な痛みの程度の頻度分布.	... 41
図6. 各被験者の自覚的な痛みの程度別の痛覚関連脳電位 (PREPs) .	... 42
図7. 自覚的な痛みの程度別 (Wong-Baker FACES pain rating scaleのFace0, Face1およびFace2) の全被験者10例の総加算平均波形.	... 43
図8. N200が明瞭例と不明瞭例の痛覚誘発電位の総加算平均波形.	... 44
図9. N200明瞭例および不明瞭例のN200が出現する時間帯 (刺激後170から190 ms) の脳活動領域.	... 45
図10. 呼息相刺激あるいは吸息相刺激を与えたさいの全被験者15例の痛覚誘発電位の総加算平均波形.	... 46
図11. 呼息あるいは吸息時に刺激したさいのP400が出現する時間帯 (呼息相刺激, 刺激後357から371 ms ; 吸息相刺激, 刺激後314から408 ms) の脳活動領域.	... 47
図12. P400が出現する時間帯 (刺激後318から332 ms) での呼息刺激時と吸息刺激時の脳活動領域の違い.	... 48

## 用語の説明および定義

本研究で用いる主な用語と略語の説明および定義は以下の通りである。

### 脳波 (electroencephalography, EEG)

ヒト・動物の脳から生じる電気活動を、頭皮上、蝶形骨底、鼓膜、脳表、脳深部などに置いた電極で記録したもの。本研究ではヒトの頭皮上に電極を置き記録した。頭皮上から記録された脳波は、脳内の神経細胞同士が電気信号として情報を伝達する時に発生する活動電位であり、興奮性および抑制性シナプス電位の総和を反映する。電極を国際基準に従った配列 (国際10\_20法) で頭皮上に置くことにより、電極各位置の電位分布から大脳皮質の活動パターンを検出できる。

### 痛覚関連脳電位 (Pain-related evoked potentials, PREPs)

侵害刺激 (レーザー刺激や表皮内電気刺激など) に伴い痛みの伝導路から誘発される電位。主に頭皮上に電極を置いて脳内で誘発された電位をさす。複数の侵害刺激時の脳波を刺激開始時間をトリガーとして加算平均することで抽出する。

### レーザー刺激 (Lasser stimulation, LS)

痛覚関連脳電位の測定で一般的に用いられている侵害刺激の方法。レーザー光線にはCO<sub>2</sub>レーザー、アルゴンイオンレーザー、Tm-YAGレーザーがあるが、いずれも熱刺激によって侵害受容器を刺激する。

### 表皮内電気刺激 (intra-epidermal electrical stimulation, IES)

表皮内に電極を刺入することによって、そこに分布する自由神経終末を電気刺激する方法。表皮浅層には触圧覚に関わるマイスネル小体やパチニ小体などの感覚受容器は分布していないことから、自由神経終末を選択的に刺激することができると考えられている。本研究ではこの刺激方法を用いた。

### N200

頭皮上から記録されたPREPsの一成分であり、侵害刺激から180~200 msで出現する陰性電位。痛みの客観的指標として用いられる。

### P400

頭皮上で記録されたPREPsの一成分であり、侵害刺激から350~400 msで出現する陽性電位。痛みの客観的指標として用いられる。

### Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography, sLORETA

隣接するニューロン群は、類似した活動をしているという仮説に基づいて、頭皮上で得られた脳波データから脳内神経活動の広がりを三次元分布で推定する解

析方法. この解析により, 大脳皮質, 海馬, 扁桃体に全6239ボクセル, 1ボクセルにつき5 mm<sup>3</sup>の空間分解能で脳機能画像を描画できる.

#### **交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response, SSR)**

皮膚電気活動の評価指標の一つ. 手掌および手背 (あるいは足底と足背) に電極を置き, 発汗時に生じる手掌と手背の電位差を計測したもの. SSRは求心性の各種刺激によるpolysynapticな体性-交感神経反射であり, 自律神経機能評価として用いられる. 本研究でもこの方法を用いた.

#### **皮膚コンダクタンス反応 (skin conductance response, SCR)**

皮膚電気活動の評価指標の一つ. 皮膚に通電し, 発汗時に生じる電気抵抗を計測したもの.

#### **指尖容積脈波 (digital plethysmogram, DPG)**

指尖部の皮膚血管 (末梢血管) の膨張や収縮を皮膚表面から電氣的・機械的に波形としてとらえたもの. 本研究では, パルスオキシメーターを用いて, ヘモグロビン濃度変化から波形を導出した.

#### **呼気CO<sub>2</sub>濃度 (Exhaled CO<sub>2</sub>)**

呼気中に含まれる二酸化炭素の濃度. 本研究では, 近赤外光吸収方式のCO<sub>2</sub>センサーから呼気CO<sub>2</sub>濃度を測定した.

#### **Wong-Baker FACES pain rating scale**

主観的な痛みの程度を評価するためのスケール. Face0 = 痛みなしからFace5 = 耐え難い程の強い痛みまでの6段階があり, 各段階でその痛みの程度に応じた表情の絵が描画されている. 被験者が感じる痛みの程度にもっともふさわしい表情を選んでもらうことで痛みの程度を段階的に評価する.

## 第 I 章 序論

痛みは不快な感覚であり、つま先を縁石にぶついたり、指を針で刺した時のように、強烈なあるいは侵襲的な刺激によって生じる。このような刺激によって皮膚や深部組織に分布するいくつかの侵害受容器が活性化すると、最初に鋭く明瞭な痛みを感じ（一次痛, first pain）、続いて鈍くうずくような（時に灼けるような）不快な痛みを感じる（二次痛, second pain）。First painは細い有髄のA $\delta$ 線維によって中枢神経系へ伝えられる一方で、second painは無髄のC線維によって中枢神経系に伝えられることが知られている（Fields, 1987）。過去20年間にわたる研究によって、侵害刺激を与えて誘発電位を記録することで痛み情報処理に関わる大脳皮質の反応を調べる方法が開発された。その際に一般的に用いられる刺激方法はレーザー刺激 (laser stimulation, LS) であり、LSから400 msの間に頭頂に広く分布する陰性-陽性の痛覚関連脳電位 (Pain-related evoked potentials, PREPs) が出現することが知られている。その振幅はN2-P2と呼ばれ、脊髓視床路の選択的な障害によって減少することから、痛みや温度に関連する受容器の活動によって生じる特異的な反応ではないかと考えられている (Kakigi et al., 1991a; Treede et al., 1991)。しかしながら、N2-P2振幅は注意レベル (Garcia-Larrea et al., 1997) や、saliency のような刺激関連の要因 (Iannetti et al., 2008) によっても変化するため、痛みの中枢処理を反映しているのか、あるいは侵害刺激だけではなく他の感覚刺激（例えば正中神経刺激、聴覚刺激、視覚刺激）によっても生じる注意や指向定位反応を反映しているのかについて議論が続いている。これまでLSや電気刺激を用いて痛みを誘発した多くの研究において、中強度から高強度の刺激強度が用いられてきた。しかし、もし被験者の注意が一定で、刺激関連の要因が制御されているのであれば、痛覚閾値レベルの刺激強度を用いることでPREPsにおける注意や指向定位反応の影響を最小にできる可能性があり、結果として痛み固有の中枢処理の反応を抽出できるかもしれない。

また、侵害刺激に対しては脳の反応だけでなく、発汗や皮膚血管収縮などの交感神経活動や、屈曲反射（逃避反射）や皺眉筋の収縮などの身体の反応を伴うことが知られている。交感神経活動として、発汗時の皮膚電位変化は交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response, SSR) と呼ばれ、痛みの客観的評価になりうると報告されているが、繰り返し刺激を行うと慣れが生じて出現しにくくなる。一方、皮膚血管収縮については指尖容積脈波 (digital plethysmogram, DPG) によっても記録することができるが、これまで痛みの客観的評価として検討されたことはない。本研究では、侵害刺激に対する交感神経活動をSSRとDPGを用いて記録し、これらの測定項目が痛みの客観的指標として信頼できるかについて検討した。

痛みは個人の主観的な体験であり、認知や情動など様々な要因によって変化する。したがって、これらの要因を制御することによって痛みを減弱させることが可能である。最近、呼吸を工夫することで、薬を用いずに痛みを減弱させるいくつかの方法が提案されている。例えば、健常人に対して熱刺激を与えた時、通常の呼吸に比べてゆっくりとした呼吸で痛みの閾値が上がる (Chalaye et al., 2009)



ことや、呼吸数が減少する瞑想中では安静時と比べて痛みの程度や不快感が軽減する (Zeidan et al., 2011) ことが報告されている。健常人だけではなく、冠動脈バイパス術後の患者にリズムカルな深呼吸によるリラクゼーション法を行うと、リラクゼーション法施行前と比べて痛みが軽減する (Miller et al., 1990) ことや、女性の線維筋痛症患者に侵害刺激を与えた時、通常の呼吸に比べてゆっくりとした呼吸で痛みの強さや不快感が低下する (Zautra et al., 2010) ことが報告されており、痛みを有する疾患に対してもゆっくりとした呼吸による痛みの軽減効果がみられることが示唆されている。しかしながら、これらの報告は安静呼吸とゆっくりとした深呼吸とを比較したものであり、呼息相と吸息相で痛みが変化するかを検討した報告は少ない。実際、ラマーズ法では、呼息を延長させた呼吸を行い分娩時の痛みを減弱させるため (see Michaels, 2010) , 吸息に比べて呼息で痛みが減弱する可能性がある。

最近、表皮内に分布する自由神経終末を電気刺激できる表皮内電気刺激 (intra-epidermal electrical stimulation, IES) 法が開発された (Inui et al., 2002) 。この刺激方法では、刺激条件を工夫することでA $\delta$ 線維あるいはC線維を選択的に刺激することができると考えられている (Inui et al., 2002; Otsuru et al., 2009; Mouraux et al., 2010; Inui & Kakigi, 2011) 。そこで本研究では、このIES法を用いて皮膚のA $\delta$ 線維を選択的に刺激して、自覚的な痛みの程度、PREPs, 交感神経活動としてSSRおよびDPGが呼吸相で変化するかを検討した。その際にPREPsの注意や指向定位反応の影響を最小限に留めるために、痛覚閾値強度の弱い刺激か、その4倍強度の強い刺激の2つの刺激強度を用いた。また、痛みスコア別にPREPs, SSR, DPGを加算平均することで、自覚的な痛みの程度とこれらの生理学的指標との関係についても検討した。さらに、強い刺激で得たPREPsの脳内発生源を探索し、呼息と吸息で脳内活動領域が異なるのかについて検討した。

## 第II章 研究小史

### 第1節 痛覚関連脳電位に関する先行研究

生体に侵害刺激を与えると、その情報は末梢感覚神経～脊髄～脳幹～大脳皮質に伝えられる。痛覚関連脳電位 (Pain-related evoked potentials, PREPs) とは、このような痛みの伝導路に発生する活動電位をとらえたものである。PREPsは、主に頭皮表面あるいは硬膜外に電極を設置して記録され、痛みに対する脳機能評価として用いられることが多い。

これまで、PREPsの誘発には、電気刺激 (Chen et al., 1979) , 機械刺激 (Nakanishi et al., 1974; Kakigi et al., 1984) , 化学的刺激 (Kobal, 1985) , 接触型の熱刺激 (thermode) , 非接触型の熱刺激 (レーザー刺激) など、さまざまな刺激方法が用いられてきた。その中でも、非接触型の熱刺激であるレーザー刺激 (Laser stimulation, LS) は、刺激電極を皮膚に接触させる必要がないことから、触覚による影響を与えずに痛みに限局した反応を誘発できるため、近年では多くの研究で用いられている。また、LSはレーザー照射開始と測定開始との間に時間的な差がないため、刺激開始時間をトリガーとするPREPs測定に適している。しかしながら、LSを与えるとチクツとした痛み (一次痛; first pain) に続いてじわじわと痛む (二次痛; second pain) ことからA $\delta$ 線維とともにC線維も刺激している可能性がある。実際、霊長類を対象とした研究ではLSによってA $\delta$ とC線維の双方の侵害受容器が刺激されると報告されている (Treede et al., 1995) 。さらに、LSには皮膚の熱傷や血管損傷などの危険性があり、侵襲性が高い刺激方法である。

一方、電気刺激はLSに次いで用いられることの多い刺激方法である。電気刺激もまたLSと同様に刺激開始と測定開始に時間的な差がなく、PREPs測定に適した刺激方法である。加えて、LSが皮膚の熱傷や血管損傷などの危険性があるのに対し、電気刺激ではこれらの危険性がないため非侵襲性に優れているという利点もある。しかし、経皮的に電気刺激すると痛みを伝えるA $\delta$ やC線維とともに触覚や固有感覚を伝える大径の神経線維まで刺激されることとなり、PREPsに痛み以外の感覚に関連した成分が混入することになる。最近、Inuiら (2002) によって表皮内に針状の電極を刺入し、そこに分布する自由神経終末を電気刺激する表皮内電気刺激 (intra-epidermal electrical stimulation, IES) 法が開発された。この方法は、表皮浅層に自由神経終末以外の皮膚感覚受容器は存在しないことから自由神経終末のみを選択的に電気刺激できると考えられており、これまでの経皮的な電気刺激の問題点を解決している。また、刺激条件を工夫することでA $\delta$ あるいはC線維を選択的に刺激することが可能であると考えられている。そこで、この節ではPREPsの各成分について、PREPs誘発に適した刺激方法であるLSで誘発したものとIESで誘発したものとに分けて説明する。

#### I. レーザー刺激 (LS) によるPREPs

レーザーによって皮膚のA $\delta$ 線維を刺激すると、PREPsの初期成分としてN1とP1が出現する (Valeriani et al., 1996)。N1は刺激対側の側頭部にみられる陰性電

位であり、P1は前頭部でみられる陽性電位であるが、これらの成分についての報告は少ない (Valeriani et al., 1996) . N1, P1に続いて、後期成分であるN2とP2 (Kakigi et al., 1991b; Valeriani et al., 1996) が出現する。N2は手への刺激からおよそ200~240 ms, 足への刺激から250~300 msで出現する頭頂を中心とした広範な領域にみられる陰性電位であり (Kakigi et al., 1991b) , その出現には個体差がある (Inui et al., 2002) . 一方, P2は手への刺激から300~360 ms, 足への刺激から350~420 msで出現する頭頂を中心とした広範な領域にみられる陽性電位であり (Kakigi et al., 1991b) , 個体差が少なく, 安定して出現する (Inui et al., 2002) .

PREPsのN2-P2成分は複合電位であり、各成分の脳内発生源については多数の脳領域が関与していると考えられている。脳波を多チャンネルから記録することによって、脳内の電流源を電流双極子 (dipole) として推定することができる。この方法を用いたいくつかの研究によって、PREPsの脳内発生源として一次体性感覚野 (Tarrka and Treede, 1993; Ploner et al., 2002) , 頭頂弁蓋部 (二次体性感覚野と島皮質を含む領域) (Tarrka and Treede, 1993; Bromm and Chen, 1995; Valeriani et al., 1996, 2000) , 帯状皮質 (Tarrka and Treede, 1993; Miyazaki et al., 1994; Bromm and Chen, 1995; Valeriani et al., 1996, 2000) , 扁桃体や海馬を含む内側側頭葉 (Valeriani et al., 1996) が推定されている。これらの領域は、PETやfMRIといった空間分解能に優れた脳機能イメージング装置を用いた研究においても同様に、侵害刺激に伴い活動することが報告されている (Xu et al., 1997; Casey et al., 1996; Svensson et al., 1997) .

N2-P2振幅は自覚的な痛みの程度とよく相関することが報告されている (Beydoun et al., 1993; Carmon et al., 1978; Kakigi, 1994; Garcia-Larrea et al., 1997; Iannetti et al., 2005; Inui et al., 2006) . また, 侵害刺激に加えて触覚・振動感覚刺激 (Kakigi et al., 1992) , 運動 (Kakigi et al., 1993) など他の感覚刺激が同時に与えられると痛みが軽減するが, この時, 痛みの程度に比例してN2-P2振幅が変化する。これらのことから, N2-P2振幅は痛みの客観的な指標として有用であると考えられており, 臨床応用も行われている。その一方で, 近年, 痛覚関連脳電位は純粹に痛み感覚のみを反映しておらず, 注意の再配向や気付きに関連した成分も含まれているのではないかという議論もある (Garcia-Larrea et al., 1997; Iannetti et al., 2008; Mouraux and Iannetti, 2009) .

## II. 表皮内電気刺激 (IES) によるPREPs

Inuiら (2002) は, 同一被験者の手にLSとIESとを行い, それぞれで誘発されたPREPsを比較したところ, いずれの刺激においても陰性成分N1とそれに続く陽性成分P1が出現したと報告している。彼らはこれらの成分をN1とP1と表現しているが, その潜時がN1で200 ms前後, P1で300 ms前後であることから, 過去のLSを用いた研究における後期成分 (N2, P2) と同一のものであると思われる。彼らの報告ではLSによるP1潜時が平均340.8 msであったのに対し, IESによるP1潜時は平均302.1 msであり, LSによるP1では40 msの遅れが生じていた。彼らは, この

遅れについてレーザーが皮膚に到達してから熱エネルギーが侵害受容器に到達するまでの時間である (Bromm et al., 1984) と考えており、LSによるPREPsとIESによるPREPsはほとんど同一のものであると述べている。Valerianiら (1996) は、LSによってPREPsの初期成分N1, P1が出現することを報告しているが、IESによっても同様の成分が出現するかについては、今のところ報告がない。

IESによるPREPsの発生源については現在のところ報告がないが、脳波と脳磁図を同時に計測した研究において、脳磁図によって内側側頭葉にdipoleが推定された成分が、N1, P1振幅 (LSにおける後期成分N2, P2) と近似していたという報告がある (Inui et al., 2003)。

## 第2節 痛みと体性-自律神経反射に関する先行研究

痛みは自律神経系の活動と深く関わりを持っており (Benarroch EE, 2001, 2006) , 侵害刺激を与えると、脳の反応だけでなく、発汗や皮膚血管収縮などの交感神経活動を引き起こすことが知られている。この節では、痛みに伴う自律神経反射についての先行研究を発汗に関するものと皮膚血管収縮に関するものとに分けて説明する。

### I. 発汗

侵害刺激を与えると手や足が発汗し、その皮膚に電気活動を引き起こす。このような手や足の皮膚に由来する電気活動は、皮膚電気活動 (electrodermal activity, EDA) と呼ばれ、その評価方法は通電法と電位法に分類される。通電法は、皮膚に電流 (直流あるいは交流) を与えた際の電気抵抗を測定するもので、皮膚コンダクタンス反応 (skin conductance response, SCR) あるいはGalvanic 皮膚反応 (Galvanic skin response, GSR) と呼ばれる。このSCRsは、Féré (1888) によって侵害刺激や情動刺激により手の皮膚電気抵抗が低下することが報告されて以来、生理学領域だけではなく、心理学や精神科領域の研究においても約1世紀にわたり活用されてきた。一方、電位法は、手掌と手背 (あるいは足底と足背) に電極を置くことで、発汗時の皮膚電位変化を測定するもので、Shahaniら (1984) によって最初に報告された。彼らは侵害刺激や深呼吸によって皮膚電位が変化することを明らかにし、この反応を交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response, SSR) と名づけた。彼らの報告の後、EDAは自律神経機能評価として用いられるようになった。

いくつかの研究によって実験的な侵害刺激とEDAとの関連性が検討されている。BrommとSharein (1982) は、4つの強度で電気刺激を与え、痛みの程度、SCR、引込み反射、脳電位を計測したところ、刺激強度の増加とともに全ての測定値が増加したが、SCRや引込み反射には、繰り返し刺激による慣れが生じたことを報告している。また、Breimhorstら (2011) は、電気刺激、機械刺激、レーザー刺激の異なる刺激方法で自覚的な痛みの程度とSCRの関係を調べたところ、機械刺激とレーザー刺激においては痛みの程度とSCRとの間に関連がみられたこ

とを報告している。これらの結果は、EDAが信頼性のある痛みの客観的指標になりうることを示唆している。

外因性のEADはpolysynapticな体性-交感神経反射とされており、痛みなどの体性感覚、内蔵感覚、聴覚、精神負荷などの刺激により生じる。その求心路は誘発刺激によって異なり、侵害刺激の場合は、A $\delta$ やC線維などの小径の神経線維から、脊髓視床路、脊髓網様体路、脊髓中脳路などを経由して上行すると考えられている。その中枢は未だ不明な点が多いが、その候補として、視床下部、辺縁系、中脳、脳幹網様体が考えられている (Obach et al., 1998; Uncini et al., 1988)。遠心路は脳幹・脊髓を下行し、中間質外側核、脊髓前根・白交通枝、交感神経節、節後無髄神経を経由して汗腺へと至ることが知られている。

## II. 皮膚血管収縮

侵害刺激などに反応して皮膚血管が収縮し、結果として皮膚血流が減少することが知られている。1983年にLowらはレーザードップラ血流計を用いてこの反応を評価し、皮膚血管運動反射 (skin vasomotor reflex, SVR) と名づけた。レーザードップラ血流計を用いた研究では、痛みの強度に比例してSVRが変化することが知られており、痛みの客観的評価として用いられている。一方、同様の反応を指尖容積脈波 (digital plethysmogram, DPG) を用いて確認することができるが、自覚的な痛みの程度とDPG振幅との関連性についてはこれまで検討されおらず、痛みの客観的評価として有用であるかは不明のまま残されている。

SVRはSSRに同期して観察されるため、その反応経路も近似していると推察されているが、それを証明する研究はなく、反応経路については不明な点が多い。

### 第3節 呼吸が痛み及び影響に関する先行研究

これまで、呼吸回数を減らしてゆっくりな呼吸にすると痛みが軽減されることが報告されている。例えば、健常人に対して熱刺激を与えた時、通常の呼吸に比べてゆっくりとした呼吸で痛みの閾値が上がる (Chalaye et al., 2009) ことや、呼吸数が減少する瞑想中では安静時と比べて痛みの程度や不快感が軽減する (Zeidan et al., 2011) ことが報告されている。健常人だけではなく、冠動脈バイパス術後の患者にリズムカルな深呼吸によるリラクゼーション法を行うと、リラクゼーション法施行前と比べて痛みが軽減する (Miller et al., 1990) ことや、女性の線維筋痛症患者に侵害刺激を与えた時、通常の呼吸に比べてゆっくりとした呼吸で痛みの強さや不快感が低下する (Zautra et al., 2010) ことが報告されており、痛みを有する疾患に対してもゆっくりとした呼吸による痛みの軽減効果がみられることが示唆されている。このようなゆっくりとした呼吸による痛みの軽減は、副交感神経の活動が優位になることで生じると考えられている。

呼吸回数の変化と痛みとの関係についての報告が多い一方で、呼息と吸息で痛みが変化するかについて検討した報告は少ない。最近、Arsenaultら (2013) が呼

息と吸息に侵害刺激を与えて自覚的な痛みの程度，誘発電位，屈筋反射を検討したところ，吸息時に痛みが減弱し，一部の誘発電位成分も減少したことを報告している．一方で，この研究では屈筋反射が吸息時に増加しており，上記の自覚的な痛みの程度や誘発電位とは矛盾した結果になっている．また，この研究で侵害刺激に用いられた方法は経皮的な電気刺激であり，痛みを伝えるA $\delta$ やC線維とともに触覚や固有感覚を伝える大径の神経線維まで刺激されることとなり，誘発電位に痛み以外の感覚に関連した成分が混入してしまう．したがって，純粋な侵害刺激を行った場合，呼息と吸息で痛みの程度に差があるかについては未だ明らかではない．

## 第IV章 研究の目的, 対象, 方法

### 第1節 目的

本研究の主な目的は、呼息相か吸息相に痛覚閾値強度の弱い刺激か、その4倍強度の強い刺激を与え、自覚的な痛みの程度、痛覚関連脳電位 (Pain-related evoked potentials, PREPs)、交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response, SSRs) および指尖容積脈波 (digital plethysmogram, DPG) が呼吸周期で変化するかを明らかにすることである。また、自覚的な痛みの程度と生理学的な測定項目 (PREPs, SSR, DPG) との関係調べ、これらの測定項目が痛みの客観的な指標となりえるかについても検討する。さらに、強い刺激で得られたPREPsについて Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) を用いて脳内発生源を探索し、痛みに関わる脳活動領域が呼吸周期で異なるかについても検討する。

### 第2節 対象と方法

#### I. 対象

被験者は、過去に神経疾患に罹患したことがない健常男性10例で、平均年齢 19.6 (range, 19 to 21) 歳、平均身長 172.9 (range, 167.5 to 178) cmであった。PREPs発生源の探索については、上記の10例に5例 (女性2例) を追加して計15例を対象とした。15例の平均年齢 19.6 (range, 19 to 21) 歳、平均身長 170.6 (range, 160 to 178) cmであった。また、全被験者15例にOldfieldの利き手調査 (Oldfield, 1971) を行った結果、全ての被験者が右利きであった。本研究は青森県立保健大学倫理委員会の承認を得ており、対象者に実験内容を十分に説明し、書面により同意を得た。

#### II. 刺激

刺激電極には表皮内刺激電極 (日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) を用いた。この電極は、直径1.4 mmの円筒形のステンレス鋼 (陽極) と、その中心で長さ0.1 mm突出した針状の銀線 (陰極) からなる。この陰極を皮膚表面に刺入し、陰-陽極間に電流を流すことで、表皮浅層に分布する自由神経終末を選択的に興奮させることができる (Inui et al., 2002)。10例の被験者には、電気刺激装置に電気誘発反応刺激装置 (PNS-7000, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) を用いて、左手背の第一中手骨直上の表皮へ矩形波電流 (立ち上がり0.2 ms, 持続1.5 ms, 下り0.5 ms) を刺激間隔20 msで3連発刺激した。また、PREPs発生源の探索のために追加した5名の被験者には、誘発電位・筋電図検査装置の電気刺激装置 (MEB-4308, ニューロパック, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) を用いて、左手背の第一中手骨直上の表皮へ電気刺激 (持続0.2 msの矩形波電流を刺激間隔5.0 msで5連発) した。本研究では、痛覚閾値強度の弱い刺激、痛覚閾値の4倍強度の強い刺激 (追加した5名については痛覚閾値の3から4倍強度) に加え、痛

みを感じない強度 (sham刺激) の3つの刺激強度を用いた。PREPs発生源の探索は、10例の被験者については痛覚閾値の4倍強度の刺激で得たPREPsを解析し、追加した5名の被験者については痛覚閾値の3から4倍強度の刺激で誘発したPREPsを解析した。

### III. 測定手順

実験室内の室温は24度前後、湿度は40 %前後とした。被験者はヘッドレスト付の肘掛け椅子に座り、リラックスした状態を保ち、自己ペースでの安静呼吸を行った。また、眼球運動を最小限に留めるために前方の壁に表示された黒点を注視した。被験者毎にWong-Baker FACES pain rating scale (0 = 痛みなし, 1 = わずかな痛み, 2 = 軽度の痛みあり, 少しつらい, 3 = 中等度の痛み, 4 = かなり強い痛み, 5 = 耐え難い程の強い痛み, の6段階; 以下, Face0~5) で「Face1 = わずかな痛み」となる強度 (痛覚閾値) を決定した。脳波, 交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response, SSR), 指尖容積脈波 (digital plethysmogram, DPG) および呼気CO<sub>2</sub>濃度を連続的に記録し, 呼気CO<sub>2</sub>濃度が20 mmHgを越えた時 (呼息の初め) か下回った時 (吸息の初め) に左手背に表皮内電気刺激を与え, first painを誘発した。繰り返し刺激による慣れが生じないように1試行10分未満で, 刺激間隔を数十秒あけて呼息, 吸息各相10回ずつ刺激した。十分な休息をとり, 2試行を行い, 計20回の記録を得た。被験者は刺激毎に自覚的な痛みの程度を右の示指 (Face1) と中指 (Face2) の伸展で判断した。同様の実験を痛覚閾値の4倍強度 (追加した5名については痛覚閾値の3から4倍強度) での刺激 と刺激強度0 mAでの刺激 (sham刺激) でも行った。

### IV. データの記録

脳波の記録には, 多チャンネル脳波計 (EEG-1200, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) を使用した。被験者に31チャンネル (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz, FCz, CPz, CP3, CP4, FC3, FC4, TP7, TP8, FPz, Oz, FT7, FT8) のエレクトロキャップ (E1-L/M, Electro-Cap International, Inc., Ohio, USA) を装着し, 電極用ペースト (Elefix, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) で満たした皿電極 (E21-9 DISK ELECTRODE, Electro-Cap International, Inc., Ohio, USA) をF9, F10, TP9, TP10の4カ所に貼付して, 計35チャンネルから脳波を導出した。また, 基準電極を左耳朶 (A1) に置いた。左の眼窩下縁と眼窩内縁に電極用ペースト (Elefix, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) で満たした皿電極 (E21-9 DISK ELECTRODE, Electro-Cap International, Inc., Ohio, USA) を貼付し, 眼球電図を導出した。時定数を0.3 s, high-pass filter (HF) を120 Hz, サンプリング周波数を1 kHzに設定し, 連続的に原波形の脳波, 眼球電位を記録した。全ての電極の抵抗を, 5 k $\Omega$ 以下に保った。また, 刺激毎のトリガーパルスも多チャンネル脳波計に取り込んだ。



SSRは、左手掌と手背に電極用ペーストで満たした皿電極 (NE-113A, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) を貼付し, そこから手掌-手背で導出した. 時定数を2.0 s, HFを15 Hz, サンプリング周波数を1 kHzに設定し, 連続的に記録した.

DPGを左第1指指尖に装着したフィンガープローブ (TL201T, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) から測定した. フィンガープローブから収集された測定データをパルスオキシメータ (OLV-3100, オキシパル ネオ, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) に取り込みパルスオキシメトリ法に基づいて計算処理した後, サンプリング周波数1 kHzで記録した.

被験者の外鼻孔および口腔前面に鼻口呼吸用のネイザルアダプタ (YG-121T, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) を装着し, そこに組み込まれた近赤外光吸収方式のCO<sub>2</sub>センサ (TG-121T, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) から呼気CO<sub>2</sub>濃度を測定した. 測定データを, 呼気炭酸ガスモニタ (OLG-2800, 日本光電工業株式会社製, 東京, 日本) に取り込こんだ後, サンプリング周波数1 kHzで連続的に記録した.

刺激毎の被験者の示指および第三指の伸展運動をデジタルレーザーセンサ (LV-H62, キーエンス株式会社製, 大阪, 日本) を組み込んだ運動計測装置によって検出した. 検出信号を多チャンネル脳波計に取り込み, 脳波計のディスプレイに表示し, 反応が検出されなければFace0, 示指の伸展運動であればFace1, 第三指の伸展運動であればFace2と記録用紙に記載した.

## V. データの処理と解析

各被験者の記録データをデータ処理用のコンピュータに取り込み, Matlab 2010a (Mathworks, inc., Massachusetts, USA) で自作したプログラムを用いて前処理を行った. 呼気CO<sub>2</sub>濃度波形が増加時のトリガーパルスと呼気時刺激トリガー, 低下時のトリガーパルスを吸気時刺激トリガーとして分離し, 各刺激トリガーについて解析時間15 s (刺激前5 s, 刺激後10 s) でデータを抽出した.

このように抽出された脳波を解析時間1000 ms (刺激前300 ms, 刺激後700 ms) で加算平均した. 得られた加算平均波形に対して, 0.1~50 Hzのバンドパスフィルタをかけた. 基線は, 刺激後5~100 msまでの平均電位とした. 頭頂に強く分布する痛覚関連脳電位 (Pain-related evoked potentials, PREPs) の陰性電位 (N200) および陽性電位 (P400) の最大振幅と頂点潜時を算出した. 頭皮上電位分布については, 全てのチャンネルの加算平均波形からA1基準の等電位図を作成した.

SSRについては, 解析時間15 s (刺激前5 s, 刺激後10 s) で加算平均した後, 0.1~20 Hzのバンドパスフィルタをかけた. 基線は, 刺激前5 sから刺激までの平均電位とした. 陰性-陽性電位の最大振幅, 陰性電位の頂点潜時を算出した.

DPGについては, 一拍毎のDPGの最大値 (DPG振幅) を検出して, 刺激前4拍の平均値を求め, 刺激後8拍までを%比で表した.

## VI. 統計学的解析

痛覚閾値あるいはその4倍強度で刺激した時の痛みスコアの比率が呼吸相で異なるかについて、Pearsonの $\chi^2$ 検定を用いて解析した。痛覚閾値あるいはその4倍強度刺激時のN200, P400およびSSRの最大振幅および頂点潜時をWilcoxon signed rank testを用いて呼吸相で比較した。DPG振幅については、呼息と吸息時のそれぞれにおいて、刺激の有無 (sham刺激, 痛覚閾値強度での刺激あるいは痛覚閾値の4倍強度での刺激) と脈拍 (刺激前の平均から刺激後8拍まで) の2要因で繰り返しのある二元配置分散分析 (2 way ANOVA) を行い、事後検定としてpaired *t*-testを行った。さらに、痛覚閾値とその4倍強度での刺激のそれぞれについて呼吸相と脈拍の2要因で2 way ANOVAを行い、事後検定としてpaired *t*-testを行った。これらの統計解析は、IBM SPSS Statistics (v.19, 日本アイ・ビー・エム株式会社製, 東京, 日本) を用いて行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

## VII. sLORETAを用いたPREPs発生源推定

脳波は頭皮上35チャンネルから記録したが、sLORETA解析にはエレクトロキャップで記録した31chを用いた。脳波を加算平均して、呼息時と吸息時刺激のそれぞれについて、刺激後170から190 ms (N200) と350から370 ms (P400) の脳内発生源をsLORETAを用いて侵害刺激とsham刺激の間で比較した。P400についてはさらに、呼息時と吸息時刺激の脳内発生源を比較した。また、痛覚関連脳電位のCz記録でN200がしばしば不明瞭なため、N200明瞭群とN200不明瞭群とで脳活動領域について侵害刺激とsham刺激とを比較した。これらの解析は、無料のアカデミックソフトウェアであるLORETA-KEY (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>) を用いて行った。

## 第V章 結果

### 第1節 表皮内電気刺激後のDPG, SSR, 示指および中指の反応 (自覚的な痛みの程度)

図1にshamおよび侵害刺激 (痛覚閾値強度およびその4倍強度での刺激) を与えた時の呼気CO<sub>2</sub>濃度, DPG, SSR, 示指および中指の反応 (自覚的な痛みの程度) の一例を示す. 全被験者10例の平均刺激強度は, 痛覚閾値で 0.03 (range, 0.02 to 0.05) mA, 痛覚閾値4倍では 0.13 (range, 0.08 to 0.20) mAであった. DPG振幅はsham刺激時に呼吸周期によって変動し, IESによって被験者が痛みを感じると顕著に減少した. SSRは, 被験者が痛みを感じたときのみ誘発された. これらの交感神経反応は, 痛覚閾値とその4倍強度のいずれにおいても呼息時に比べて吸息時で大きかった. この被験者の実験中の呼吸数は約15 beats per minute (BPM), 心拍数は約66BPMであった. 全10例の平均呼吸数は  $14.1 \pm 0.8$  (mean  $\pm$  SE; range, 12 to 18) BPM, 平均心拍数は  $61.8 \pm 2.5$  (mean  $\pm$  SE; range, 48 to 72) BPMであった.

### 第2節 表皮内電気刺激後のPREPs とSSR

図2にPREPsの代表例の波形と全被験者10例の総加算平均波形を示す. 図2Aの代表例において, N200およびP400振幅はいずれの刺激強度でも呼息時に比べて吸息時の刺激で大きかった. 図3は, 各被験者のPREPsのroot mean square (RMS) 波形である. 全ての被験者において, 刺激強度が増大するとPREPsの振幅も増大した. 全10例中3例 (図3, subject 7, 8, 10) では, いずれの刺激強度においても呼息および吸息刺激後に明瞭なN200反応が出現しなかった. また, 他の4例 (図3の左側, subject 1, 2, 5, 6) では, 痛覚閾値強度で刺激したさい呼息か吸息時のいずれかの刺激でN200反応がみられなかった. P400は, 痛覚閾値の4倍強度での刺激では全被験者で明瞭に出現したが, 痛覚閾値強度での刺激では呼息刺激時において全10例中5例 (図3の左側, subject 1, 6, 7, 8, 10) で出現しなかった. 図2Aおよび図3で示すように, 各被験者で呼吸がPREPsのN200およびP400成分へ与える影響は明らかであった. 痛覚閾値強度での刺激において, 呼息時には刺激によるN200およびP400反応がみられなかったが, 吸息時刺激では明瞭な反応が得られた. また, 痛覚閾値の4倍強度で刺激した場合, Cz電極から記録されたN200およびP400の振幅は, 呼息刺激時に比べ吸息刺激時で大きかった. つまり, 刺激強度に関わらずN200およびP400の振幅は, 呼息時より吸息時の刺激で大きいという結果であった.

痛覚閾値強度で刺激した時のN200, P400およびSSRの振幅を統計解析した結果を表1に示す. 痛覚閾値強度で刺激した時の平均N200振幅は, 呼息刺激時で  $-1.7 \pm 0.8$   $\mu$ V (mean  $\pm$  SE; n = 6: range, -4.6 to 0), 吸息刺激時で  $-4.1 \pm 0.8$   $\mu$ V (n = 6: range, -6.0 to -1.8) であり, 呼息時で小さかった (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.028$ ). 痛覚閾値強度で刺激した時の平均P400振幅は, 呼息刺激時で  $3.4 \pm 1.2$   $\mu$ V (mean  $\pm$  SE; n = 10: range, 0 to 7.8), 吸息刺激時で  $12.7 \pm 1.0$   $\mu$ V

( $n = 10$ , range, 7.0 to 17.7) であり, 呼息時で小さかった (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.005$ ). また, 痛覚閾値強度で刺激した時の平均SSR振幅は, 呼息刺激時で  $197.4 \pm 106.3 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 10$ : range, 0 to 1078.9), 吸息刺激時で  $1306.4 \pm 322.1 \mu\text{V}$  ( $n = 10$ , range, 71.2 to 3472.5) であり, PREPsと同様に呼息時で小さかった (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.005$ ). 痛覚閾値強度で吸息時に刺激した時のN200潜時は, 206から267 ms ( $n = 6$ , mean 238.7 ms) の間であった. また, 痛覚閾値強度で呼息時に刺激した時のN200潜時は, 253, 279および293 ms であった ( $n = 3$ ). 痛覚閾値強度で刺激したさいのP400の潜時は, 吸息時で327から502 ms ( $n = 10$ , mean 397.1 ms), 呼息時で369から497 ms ( $n = 5$ , mean 420.0 ms) の範囲であった. 痛覚閾値強度で刺激したさいのSSRの潜時は, 吸息時で2056から3623 ms ( $n = 10$ , mean 2871.1 ms) で, 呼息時で2211から4928 ms ( $n = 6$ , mean 3342.2 ms) の範囲であった.

痛覚閾値の4倍強度で刺激した時のN200, P400, SSRの振幅および潜時を統計解析した結果を表2に示す. 痛覚閾値の4倍強度で刺激した時の平均N200振幅は, 呼息刺激時で  $-5.4 \pm 1.3 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 7$ : range, -8.9 to 0), 吸息刺激時で  $-11.5 \pm 1.2 \mu\text{V}$  ( $n = 7$ , range, -17.6 to -8.8) であり, 呼息時で小さかった (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.028$ ). 痛覚閾値の4倍強度で刺激した時の平均P400振幅は, 呼息刺激時で  $15.7 \pm 2.2 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 10$ : range, 8.2 to 33.5), 吸息刺激時で  $22.5 \pm 1.2 \mu\text{V}$  ( $n = 10$ , range, 17.2 to 38.9) であり, 呼息時で小さかった (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.005$ ). また, 痛覚閾値の4倍強度で刺激した時の平均SSR振幅は, 呼息刺激時で  $628.1 \pm 250.6 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 10$ : range, 0 to 2538), 吸息刺激時で  $1702.7 \pm 452.3 \mu\text{V}$  ( $n = 10$ : range, 212 to 4319) であり, PREPsと同様に呼息時で小さかった (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.005$ ). 痛覚閾値の4倍強度での刺激によってN200が出現した6例の平均N200潜時は, 呼息刺激時で  $214.8 \pm 12.7 \text{ ms}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 6$ : range, 184 to 256), 吸息刺激時で  $212.2 \pm 14.1 \text{ ms}$  ( $n = 6$ : range, 179 to 215) であり, 両者の間に有意差はみとめられなかった (表2). 痛覚閾値の4倍強度で刺激した時の平均P400潜時は, 呼息刺激時で  $385.5 \pm 15.3 \text{ ms}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 10$ : range, 316 to 449), 吸息刺激時で  $364.9 \pm 8.6 \text{ ms}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 10$ : range, 321 to 401) であり, 両者の間に有意差はみとめられなかった (表2). 痛覚閾値の4倍強度での刺激によってSSRが出現した9例の平均SSR潜時は, 呼息刺激時で  $3241.9 \pm 270.4 \text{ ms}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 9$ : range, 2379 to 4955), 吸息刺激時で  $2819.4 \pm 206.4 \text{ ms}$  (mean  $\pm$  SE;  $n = 9$ : range, 2138 to 4224) であり, 両者の間に有意差はみとめられなかった (表2).

### 第3節 表皮内電気刺激後のDPG振幅

DPG振幅はIESによる刺激後4拍目か5拍目に低下をはじめ, 刺激後6拍目に最も低下した. DPG振幅の解析は, 徐脈であった1例を除く9例で行った. 図4に, 痛覚閾値あるいはその4倍強度で刺激した時の平均DPG振幅の経時的な変化 (刺激後1~8拍まで. 刺激前4拍の平均に対する%) を示す. 痛覚閾値強度で刺激した後

のDPG振幅の変化について、刺激の有無 × 脈拍の2 way ANOVAを行った結果、呼息、吸息時のいずれも交互作用が認められ {呼息,  $F(8, 64) = 3.956, p < 0.05$ ; 吸息,  $F(8, 64) = 22.264, p < 0.001$ } , 刺激の有無において主効果が認められた {呼息,  $F(1, 8) = 7.034, p < 0.05$ ; 吸息,  $F(1, 8) = 16.599, p < 0.05$ } . 事後検定として脈拍毎のDPG振幅を刺激の有無で比較した結果、呼息時では5-8拍目、吸息時には4-8拍目で有意な差がみとめられた (post-hoc paired *t*-test, 呼息, 5-8拍目,  $p < 0.01$ ; 吸息, 4拍目,  $p < 0.01$ , 5-8拍目,  $p < 0.001$ ) . また、呼息相 × 脈拍での2 way ANOVAでは、交互作用がみとめられ { $F(8, 64) = 7.573, p < 0.001$ } , 呼吸相において主効果がみとめられた { $F(1, 8) = 115.561, p < 0.001$ } . 脈拍毎のDPG振幅を呼吸相で比較すると2拍目、5-8拍目で吸息時に有意差がみとめられた (post-hoc paired *t*-test, 2拍目,  $p < 0.05$ ; 5, 8拍目,  $p < 0.01$ ; 6-7拍目,  $p < 0.001$ ) .

痛覚閾値の4倍強度で刺激したさいのDPG振幅の変化について、刺激の有無 × 脈拍の2 way ANOVAを行った結果、呼息、吸息時のいずれも交互作用が認められ {呼息,  $F(8, 64) = 11.818, p < 0.001$ ; 吸息,  $F(8, 64) = 40.657, p < 0.001$ } , 刺激の有無において主効果が認められた {呼息,  $F(1, 8) = 37.016, p < 0.001$ ; 吸息,  $F(1, 8) = 33.488, p < 0.001$ } . 事後検定として脈拍毎のDPG振幅を刺激の有無で比較すると、呼息時では5-8拍目、吸息時には4-8拍目で有意な差がみとめられた (post-hoc paired *t*-test, 呼息, 5拍目,  $p < 0.01$ , 4-8拍目,  $p < 0.001$ ; 吸息, 4拍目,  $p < 0.01$ , 5-8拍目,  $p < 0.001$ ) . また、呼息相 × 脈拍での2 way ANOVAでは、交互作用がみとめられ { $F(8, 64) = 6.206, p < 0.001$ } , 呼吸相において主効果がみとめられた { $F(1, 8) = 27.078, p < 0.001$ } . 脈拍毎のDPG振幅を呼吸相で比較すると2拍目、5-6拍目、8拍目で有意差がみとめられた (post-hoc paired *t*-test, 8拍目,  $p < 0.05$ ; 2, 5拍目,  $p < 0.01$ ; 6拍目,  $p < 0.001$ ) .

#### 第4節 表皮内電気刺激後の自覚的な痛みの程度と呼吸周期

図5に全被験者10例の自覚的な痛みの程度を示す。試行中、一定強度で刺激を行ったが、痛みスコアは痛覚閾値強度での刺激ではFace0と1、痛覚閾値の4倍強度での刺激ではFace1と2の間で変動した。また、その割合は呼吸相で異なり、痛覚閾値強度での刺激では吸息時に1と判断した数が全200回中165回で、呼息時45回よりも多く (Pearsonの $\chi^2$ 検定,  $p < 0.001$ )、痛覚閾値の4倍強度での刺激では、吸息時に2と判断した数が全200回中148回で、呼息時67回よりも多かった (Pearsonの $\chi^2$ 検定,  $p < 0.001$ ) . このような傾向は各被験者でも同様にみられた。

#### 第5節 表皮内刺激後の自覚的な痛みの程度と脳や交感神経の反応

図6に各被験者の自覚的な痛みの程度別のPREPsを示す。N200やP400の振幅には個人差があるが、自覚的な痛みの程度が増すにつれてPREPs振幅が増大している。このような傾向は、全被験者10例のPREPsの総加算平均波形においても同様であった (図7) . 表3に自覚的な痛みの程度別のN200, P400, SSRおよびDPGの

統計解析結果を示す。PREPsの振幅は、N200ではFace0で全く出現せず ( $0 \mu\text{V}$ )、Face1で $-4.8 \pm 0.4 \mu\text{V}$ 、Face2で $-10.0 \pm 1.1 \mu\text{V}$ であり、P400ではFace0で全く出現せず ( $0 \mu\text{V}$ )、Face1で $13.5 \pm 1.6 \mu\text{V}$ 、Face2で $22.1 \pm 3.1 \mu\text{V}$ であり、いずれの成分においてもその振幅は自覚的な痛みの程度に比例して変化した (Friedman test,  $p < 0.001$ )。SSRの振幅は、Face0では全く出現せず ( $0 \mu\text{V}$ )、Face1で $934.7 \pm 253.8 \mu\text{V}$ 、Face2で $1616.8 \pm 462.7 \mu\text{V}$ であり、PREPsと同様にスコアに比例して変化した (Friedman test,  $p < 0.001$ )。刺激後6拍目のDPG振幅は、Face0で $99.5 \pm 1.3 \%$ 、Face1で $88.3 \pm 1.8 \%$ 、Face2で $87.0 \pm 1.6 \%$ であり、スコアが増加するに従い低下した (Friedman test,  $p < 0.001$ )。P400潜時はFace1に比べFace2で短かったが (Wilcoxon signed rank test,  $p = 0.014$ )、N200やSSR潜時についてはFace1とFace2との間に有意な差はみとめられなかった。

## 第6節 高強度で表皮内電気刺激後のPREPsとその発生源

全被験者15例のうち、Cz記録でのN200が明瞭な (平均振幅 $-4 \mu\text{V}$ 超) 被験者は9例で、不明瞭な (平均振幅0から $-4 \mu\text{V}$ ) 被験者は6例であった。図8に明瞭群あるいは不明瞭群のPREPsの総加算平均波形を示す。N200振幅は明瞭群で $-8.2 \pm 0.9 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE)、不明瞭群で $-0.9 \pm 0.6 \mu\text{V}$ であり、不明瞭群で小さかった。図9に明瞭群あるいは不明瞭群のそれぞれについて、sLORETA解析によってN200が出現する時間帯 (刺激後170から190 ms) のPREPsをsham刺激時と侵害刺激時と比較し、統計的に有意差のある脳領域を求め、標準脳に描画したものを示す。また、明瞭群あるいは不明瞭群の推定脳活動領域、ボクセル数、タライラッハ座標および平均ボクセル値をそれぞれ表4と表5に示す。N200の明瞭、不明瞭にかかわらず、sham刺激に比べて侵害刺激時に前帯状皮質や上・中前頭回に発生源が推定されたが ( $p < 0.05$ )、明瞭群では前頭葉凸面の活動が大きかった。呼息時、吸息時いずれの刺激においても、侵害刺激時とsham刺激時の間で有意差のある脳内活動領域を求めることができなかった。

一方でP400は全被験者15例で明瞭に出現した。図10に呼息刺激あるいは吸息刺激時のPREPsの総加算平均波形を示す。P400振幅は呼息刺激時で $18.0 \pm 1.7 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE)、吸息刺激時で $24.1 \pm 1.7 \mu\text{V}$ であり、吸息刺激時で大きかった。図11に呼息刺激あるいは吸息刺激時のそれぞれについて、sLORETA解析によってP400が出現する時間帯 (呼息相刺激、刺激後357から371 ms; 吸息相刺激、刺激後314から408 ms) のPREPsをsham刺激と侵害刺激時と比較し、統計的に有意差のある脳領域を求め、標準脳に描画したものを示す。呼息時、吸息時ともにsham刺激時に比べ侵害刺激時で一次体性感覚野、二次体性感覚野、島、前帯状皮質、前頭前野などの広範な領域が活動した ( $p < 0.01$ )。図12にP400が出現する時間帯 (刺激後318から332 ms) での呼息刺激時と吸息刺激時のPREPsを比較し、統計的に有意差のある脳領域を求め、標準脳に描画したものを示す。また、表6にsLORETA解析によって得られた推定脳活動領域、ボクセル数、タライラッハ座標および平均ボクセル値を示す。呼息時に比べ吸息時の刺激では島前部および眼窩前頭皮質の活動が有意に強かった ( $p < 0.01$ )

## 第VI章 考察

### 第1節 呼吸周期が表皮内電気刺激によるPREPsおよび交感神経活動に与える影響

本研究によって、表皮内電気刺激に伴うfirst pain 感覚、脳電位および交感神経活動が呼吸周期によって変化することが明らかとなった。本研究では痛覚閾値とその4倍の強度で被験者に刺激を与えて、いずれの場合も施行中は一定を保った。その結果、痛覚閾値とその4倍強度の双方において吸息刺激時に比べ呼息刺激時でPREPsとSSRの振幅が小さかった。また、本研究では体性-交感神経反射の指標として、SSRに加えて刺激から5～8拍目に生じるDPG振幅の経時的な減少を評価した。このようなDPG振幅の減少は、皮膚血管収縮によって生じる皮膚血流の減少を反映していると考えられる。DPG振幅はいずれの刺激強度においても呼息刺激時に比べて吸息刺激時により減少し、PREPsやSSRと同様に呼吸周期によって変化した。さらに、自覚的な痛みの程度もまた呼吸周期によって変化した。一定強度で刺激しているにも関わらず、自覚的な痛みの程度は呼息時あるいは吸息時の刺激においても変動がみられ、痛覚閾値強度での刺激では痛みを感じないことが、痛覚閾値の4倍強度での刺激ではFace1の弱い痛みを感じる事が呼息時に多かった。

これまでの呼吸と痛みの関係を調べた研究によって、呼吸数の減少が自覚的な痛みの程度を減弱させることが報告されている (Miller and Perry, 1990; Chalaye et al., 2009; Zautra et al., 2010)。ゆっくりな呼吸を伴う禅瞑想もまた、熱侵害刺激を与えたさいの自覚的な痛みの程度や不快感を減弱させると報告されている (Grant et al., 2011; Zeidan et al., 2011)。しかしながら、これらの研究ではゆっくりとした呼吸による痛みの減弱効果が呼息と吸息で変化するかについて検討されていない。本研究では、呼吸周期の呼息または吸息相を正確に決めるために呼気CO<sub>2</sub>濃度を連続的にモニターし、呼気CO<sub>2</sub>濃度が20 mmHgを超えた (呼息の初め) か、20 mmHgを下回った (吸息の初め) タイミングで表皮内電気刺激した。本研究は、自覚的な痛みの程度、PREPsおよび体性-交感神経反射 (発汗や血管収縮神経の反応) が呼吸周期によって変化することを示す最初の研究である。被験者は吸息時刺激に比べて呼息時刺激で痛みを感じにくく、PREPsやSSRのような痛みに関連する反応も小さかった。

### 第2節 呼息に痛みが減弱するメカニズムについて

痛みは負の感情、すなわち交感神経活動の増加によって特徴づけられる興奮/ストレスのシステムの一部であると考えられている (Craig, 2003)。ゆっくりとした呼吸によって気管支あるいは肺の求心性迷走神経の活動が増加し、心拍の変動性が強化され、結果として副交感神経活動が増加する。このような副交感神経活動の増加は、交感神経活動に対して拮抗的に働く (Berntson et al., 1993)。したがって、ゆっくりとした呼吸が痛みを減弱させる機序の一つは、副交感神経活動を増加させることで交感神経活動と副交感神経活動とのバランスを維持すること

だと考えられている (Zautra et al., 2010) . しかしながら, 最近, Zeidanらはゆっくりとした呼吸を伴う禅瞑想が実験的に誘発した痛み感覚に及ぼす影響を調べ, ゆっくりとした呼吸がトップダウン機序によって痛みを減弱させる可能性について述べている (Zeidan et al., 2011) . 彼らは禅瞑想中の被験者に熱侵害刺激を与え, その際の脳活動をfMRIを用いて評価した結果, 前帯状回, 島前部, 眼窩前頭皮質などの痛みに関わる高次中枢が自覚的な痛みの程度に応じて変化すると報告し, これらの瞑想に関連した脳活動が皮質間経路を介した痛覚情報処理に影響を与え, 視床-皮質の相互作用によって引き起こされる視床の広範な不活性化が生じたのではないかと述べている (Zeidan et al., 2011) .

本研究において被験者10例の呼吸数は12から18 (mean 14.1) 拍/分であり, 呼息相や吸息相で変化しなかった. また, どの被験者も実験中にゆっくりとした呼吸を伴う禅瞑想を行っていなかった. したがって, 本研究で明らかとなった呼息時に痛みが減弱する効果として, ゆっくりな呼吸や禅瞑想と同様の機序で説明することができないと考えられる. 痛覚閾値の強度で刺激した場合, 呼息時には痛みを感じないことが多く, 吸息時には痛みを感じるが多かった. また, 痛み認知, PREPs, 体性-交感神経反応はいずれも全か無かの法則に従っているように同時に出現・消失した. 痛みの認知やPREPsは, おそらく一次体性感覚野, 二次体性感覚野に加えて, 前頭前野, 前帯状回, 島前部などの痛みに関わる脳領域の神経細胞の同期振動で皮質ネットワーク活動が組織化される結果として生じる (Zhang et al., 2012) . 侵害刺激に対する体性-交感神経反応は, 脳幹や, より上位の自律神経中枢 (例えば視床下部, 扁桃核) を起源とする反射活動である. このように痛みの認知や体性-交感神経反応の中枢は脳内のそれぞれ異なった領域に存在している. したがって, 痛覚閾値強度で刺激した場合に呼吸周期によって痛みの認知, PREPs, 体性-交感神経反応が同時に出現あるいは消失する事実が, 脳内で生じているとは考えにくい. むしろ, 痛みの上行性経路の最初の部分である脊髄で, 痛み情報入力の呼吸周期に依存したgating効果が生じていると考えるのが合理的である.

皮膚血管収縮神経や発汗神経の活動は自発的な呼吸周期によって変化し, 下肢や身体に対する侵害あるいは冷却刺激後に一時的に増強する (Häbler & Jänig, 1995) . 体性-交感神経反射の反射中枢には延髄の縫線核が含まれる (Rathner et al., 2001) . この縫線核は視床下部あるいは扁桃核から脊髄交感神経経路への下行性の情報伝達を中継する (Nalivaiko & Blessing, 2001) . 最近, 大縫線核とそれに隣接する網様体のセロトニン作動性細胞が, 呼吸リズムあるいは非常に遅い周波数のリズムに応じて放電することが明らかとなった (Mason et al., 2007) . これらのセロトニン作動性細胞は, おそらく, 呼吸中枢からの遠心性コピーを受け取り, 多数の恒常性に関する活動についての情報を統合し, その結果, 生物の最も緊急の必要性に応じて脊髄の処理を調節することができる. したがって, このような呼吸周期によって活動変化するセロトニン作動性神経細胞は, 脊髄後角における痛覚情報のgatingに重要な役割を演じているのかもしれない. つまり, 呼息相における痛みの抑制は, 痛み抑制神経細胞の活動あるいは痛み促進神経細胞



の抑制によって生じると推測される。延髄セロトニン作動性神経細胞は、脊髄のみならず大脳の多数の領域に投射していることから、痛覚情報の中樞処理は呼吸周期によって変化する可能性がある。しかしながら、ゆっくりとした呼吸によって侵害受容情報の中樞処理が変化することは報告されているが、呼吸周期（おそらくセロトニン作動性投射システムの活動変化を伴う）によって、どの程度の侵害受容性あるいは非侵害受容性の認知処理が変化しうるかについては不明なまま残されている。

### 第3節 自覚的な痛みの程度とPREPsあるいは交感神経活動

本研究では、刺激強度（痛覚閾値あるいはその4倍強度）あるいは刺激タイミング（呼息あるいは吸息相）に加えて、Face0からFace2までの自覚的な痛みの程度が、電気生理学的な測定項目、すなわちPREPsやSSRの振幅およびDPG振幅の減衰率に関連していることを示した(see Table 3)。PREPsの振幅と自覚的な痛みの程度との間には正の相関がみとめられ、この結果はこれまでのレーザー刺激を用いた研究 (Beydoun et al., 1993; Carmon et al., 1978; Kakigi, 1994; Garcia-Larrea et al., 1997; Iannetti et al., 2005; Inui et al., 2006) や、dental electrical stimulationを用いた研究 (Chen et al., 1979) と一致するものであった。また、P400の平均潜時は自覚的な痛みの程度と相関しており、痛みを強く感じるほどその潜時は短くなっていた。侵害刺激を与えた時の交感神経系の活動に関しては、自覚的な痛みの程度はSSR振幅あるいはDPG振幅の減少率に正比例する。本研究のようなSSRやDPGの測定は、被験者あるいは患者が深刻な苦痛を被っている時に、交感神経反応として被験者の客観的な身体反応を知らせてくれるという利点があると考えられる。しかしながら、SSRはしばしば深吸気によって誘発され、DPGは自発呼吸に応じて変動しているため、臨床場面あるいは痛み研究の実験設定において、痛みの程度、SSRおよびDPGの変動性を明確に把握する必要がある (Breimhorst et al., 2011)。

PREPsとSSRの大きさはFace0からFace2まで自覚的な痛みの程度に正比例している一方で、必ずしも刺激強度と相関しなかった。前述したように刺激強度が一定であっても、呼息時に刺激を与えると痛みを感じることもあるが、吸息時への刺激に比べるとその割合は少ない。ほとんどの先行研究では、刺激強度が痛みの知覚や脳反応に影響すると考えてきたが、呼息や吸息などのような刺激タイミングの影響については考えられてこなかった。刺激強度と自覚的な痛みの程度あるいは脳電位の大きさの関係には多様性があり (Beydoun et al., 1993)，本研究の結果でその多様性の一部を説明できるかもしれない。

### 第4節 N200およびP400電位の時空間的特徴

本研究では手背へのIESによってN200、P400反応を誘発したが、その時空間的特徴は手へのレーザー刺激 (LS) によるN2-P2電位（頭頂に広く分布し、200から350 msで出現する）と類似していた。本研究におけるN200反応は、痛覚閾値強度でIESを与えたとき、あるいは呼息時にIESを与えたときに出現しないこと

があった。LSを与えるとN2-P2振幅の前に初期反応N1が出現するが、IESを用いたこれまでの研究 (Inui et al., 2002; Inui and Kakigi, 2011) と同様に本研究においてもN1に類似した反応を観察することができなかった。IESによって刺激される皮膚領域は $1.54 \text{ mm}^2$  (刺激電極の半径が $0.7 \text{ mm}$ のため、 $= 3.14 \times 0.7 \times 0.7$ で求められる) であり、LSに比べてその範囲は狭い。そのため、IESによって生じる痛みはLSのそれよりも小さいことが考えられる。

ヒトを対象として頭皮あるいは脳内脳波と脳磁図を用いた電気生理学的研究によって、fMRIやPETを用いた脳機能画像研究と同様に、侵害刺激に伴い多数の皮質領域 (すなわちSI, SII, 島, 前帯状回) の反応を誘発することを示した (Garcia-Larrea et al., 2003の総説を参照)。島やACCの活動は、LSに伴うN2-P2反応と一致すると報告されている (Garcia-Larrea et al., 2003)。したがって、本研究におけるN200-P400反応もまた、島やACCのようなpain neuromatrixの活動を反映していると考えられる。

LSによるN2-P2反応が、痛み体験を反映しているのか、あるいは注意や覚醒などの一般的な経路を反映しているのかについては議論が続いている (Garcia-Larrea et al., 1997; Truini et al., 2004, 2007; Iannetti et al., 2008; Mouraux and Iannetti, 2008, 2009; Baumgärtner and Treede, 2009; Lee et al., 2009; Mouraux et al., 2011)。後帯状皮質は安静時に活動するが、前帯状皮質 (ACC) はpain matrixの一部であり、心血管系活動を惹起する自律神経反応を発生させること (Critchley et al., 2003)、あるいは顔の表情および感情に関する顔面上部の筋群を収縮させること (Morecraft et al., 2001; Mayberg et al., 1999) など、多様な機能を有している。表情と感情との間の生理学的関係を調べた先駆的研究で、Duchenne du Boulogne (1862) は、皺眉筋の収縮は感情的に深い痛みを表していると説明した (Duchenne du Boulogne & Cuthbertson, 1990)。本研究の予備実験において、侵害刺激を与えて被験者の皺眉筋から筋電図を記録しようと試みたが、皺眉筋からEMGは記録されなかった。本研究において、疼痛閾値の4倍強度で刺激した場合の自覚的な痛みの程度の最大スコアはFace2 (Face0~5まで6段階) であり、visual analogue scale (0~100まで) の40%に相当するものであり、自覚的な痛みの程度はLSを用いた先行研究で得られたものほど高くなかった。IESを知覚閾値で適用した場合には、最大の痛みスコアはFace1であり、その際のN200とP400の平均振幅はそれぞれ $-4.8 \pm 0.4 \mu\text{V}$  (mean  $\pm$  SE) と $13.5 \pm 1.6 \mu\text{V}$ であった。このような痛覚閾値強度のIESで誘発されるN200とP400の反応はpain neuromatrixの最小の活性化を反映していると考えられる。一方、痛覚閾値の4倍強度のIESで誘発されるN200とP400の反応はFace1の倍近い平均振幅であったため、痛みの知覚に加えて侵害刺激への注意や覚醒の反応が含まれるかもしれない。

## 第5節 N200およびP400電位の発生源

本研究では侵害刺激に伴う脳活動領域をsLORETAを用いて推定したところ、一次体性感覚野、二次体性感覚野、島、前帯状皮質、前頭前野などが活動した。これは、fMRIやPETを用いた先行研究 (Xu et al., 1997; Casey et al., 1996;

Svensson et al., 1997) と同様の結果であった。また、本研究では呼息時に比べ吸息時の刺激で島前部や眼窩前頭皮質に有意に大きな活動が認められた。これには、侵害刺激に伴うこれら領域の活動が吸息時に増大した可能性、あるいは呼息時に減少した可能性の2つが考えられる。前述した健常者10例の検討では、痛覚閾値刺激200回中、呼息時で78%、吸息時では18%、痛みを生じず、その際の脳電位、交感神経反応のいずれも無反応であった。この結果は呼息時に痛覚情報が中枢神経系に入力しづらいことを示唆している。したがって、本研究の結果も吸息時に活動が増加したというよりは、呼息時に痛み情報がgatingを受けた結果、中枢神経系への痛覚入力が増減し、痛覚関連領域の活動が増減したと考えられる。

本研究では15例中6例の被験者でCz記録でのN200が不明瞭であった。呼吸相でのN200脳内発生源を特定できなかった背景には、このようなN200出現の个体差が影響していると考えられる。一方で、N200の明瞭、不明瞭にかかわらず痛みに関係する前帯状皮質は活動した。これらのことから、痛みの客観的指標としてはN200よりP400を用いる方が妥当であると考えられる。

## 第VII章 結論

本研究は、痛みの知覚、痛みに伴う脳反応および交感神経反応が呼吸周期に応じて変化することを示した最初の研究である。本研究では、表皮内電気刺激法によって皮膚のA $\delta$ 線維を選択的に刺激して、自覚的な痛みの程度、痛覚関連脳電位 (PREPs)、交感神経皮膚反射 (SSR) および指尖容積脈波 (DPG) が呼吸周期で変化するかを検討した。その際にPREPsの注意や指向定位反応の影響を最小限に留めるために、痛覚閾値強度の弱い刺激か、その4倍強度の強い刺激の2つの刺激強度を用いた。結果として、いずれの刺激強度においても自覚的な痛みの程度、PREPsおよび体性-交感神経反応 (SSRやDPG) が吸息時に比べ呼息時に減少することが明らかとなった。

また、PREPs、SSRおよびDPGが信頼できる痛みの客観的な指標となりうることを示した。本研究では痛みスコア (Wong-Baker FACES pain rating scaleのFace0~2) 別に単一施行のPREPs、SSR、DPGを加算平均することで、自覚的な痛みの程度とこれらの生理学的指標との関係について検討したところ、自覚的な痛みの程度が増すにつれてPREPsやSSRの振幅が大きくなり、DPG振幅の減少率も増加することが明らかとなった。実験的な侵害刺激に対する体性-交感神経反応の指標としてSSRを用いた研究はあるが、DPGを用いた研究はない。本研究では、DPGもまたSSRと同様に侵害刺激に対する痛みの客観的な指標となりうることを示した。

さらに、強い刺激を与えたさいのPREPsのP400脳内発生源をsLORETAを用いて探索したところ、呼息時、吸息時いずれのタイミングで刺激しても一次体性感覚野、二次体性感覚野、島、前帯状皮質、前頭前野などのpain neuromatrixが活動したが、呼息時に比べ吸息時の刺激で島前部や眼窩前頭皮質に有意に大きな活動が認められた。一方で、N200については呼息時と吸息時との間で脳内発生源の違いを特定できなかった。これには、PREPsのN200の発生に個人差があり、15例中6例の被験者でCz記録でのN200が不明瞭であったことが影響しているのかもしれない。しかしながら、N200の明瞭、不明瞭にかかわらず痛みに関係する前帯状皮質は活動した。N200が不明瞭であったも痛みに関わる領域が活動していることを鑑みると、痛みの客観的な指標としてはN200よりP400を用いる方が妥当であると考えられる。

## 謝辞

本論文の作成にあたり，終始適切な助言を賜り，また丁寧に指導して下さった尾崎 勇先生に感謝いたします。また，共同研究者である広島大学医学部の橋詰 顕先生には実験の解析方法についてご教示いただきました。ありがとうございます。最後に，2011～2013年までの尾崎ゼミおよび理学療法学科の学部生が被験者，補助者，およびデータの解析補助等を積極的に引き受けて下さったおかげで実験を順調に進めることができました。心より感謝いたします。

## 引用文献

Arsenault, M., Ladouceur, A., Lehmann, A., Rainville, P., & Piché, M. (2013). Pain modulation induced by respiration: Phase and frequency effects. Neuroscience, 252, 501-511.

Baumgärtner, U., & Treede, R.D.(2009). Are there nociceptive-specific brain potentials? Journal of Neurophysiology, 102(5), 3073-3074.

Benarroch, E. E. (2001). Pain-autonomic interactions: a selective review. Clinical Autonomic Research : Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society, 11(6), 343-349.

Benarroch, E. E. (2006). Pain-autonomic interactions. Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 27 Suppl 2(S2), S130-3.

Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S.(1993). Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. Psychophysiology, 30(2), 183-96.

Beydoun, A., Morrow, T. J., Shen, J. F., & Casey, K. L.(1993). Variability of laserevoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 88(3), 173-181.

Breimhorst, M., Sandrock, S., Fehrer, M., Hausenblas, N., Geber, C., & Birklein, F.(2011). Do intensity ratings and skin conductance responses reliably discriminate between different stimulus intensities in experimentally induced pain? The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society, 12(1), 61-70.

Bromm, B., & Scharein, E.(1982). Response plasticity of pain evoked reactions in man. Physiology & Behavior, 28(1),109-116.

Bromm, B., Jahnke, M. T., & Treede, R. D. (1984). Responses of human cutaneous afferents to CO<sub>2</sub> laser stimuli causing pain. Experimental Brain Research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation Cérébrale, 55(1), 158-166.

Bromm, B., & Chen, A. C. (1995). Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 95(1), 14–26.

Carmon, A., Dotan, Y., & Sarne, Y.(1978). Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked responses to noxious thermal stimulations. Experimental Brain Research, 33(3-4), 445-453.

Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., & Koeppe, R. A. (1996). Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. Journal of Neurophysiology, 76(1), 571–581.

Chalaye, P., Goffaux, P., Lafrenaye, S., & Marchand, S.(2009). Respiratory effects on experimental heat pain and cardiac activity. Pain Medicine, 10(8), 1334-1340.

Chapman, R.C., Donaldson, G.W., Nakamura, Y., Jacobson, R.C., Bradshaw, D.H., & Gavrin, J.(2002). A psychological causal model of pain report validity. The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society, 3(2),143-155.

Chen, A.C., Chapman, C.R., & Harkins, S.W.(1979). Brain evoked potentials are functional correlates of induced pain in man. Pain, 6(3), 365-374.

Craig, A.D.(2003). A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends in Neurosci ences, 26(6), 303–307.

Critchley, H.D., Mathias, C.J., Josephs, O., O’Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.K., Cipolotti, L., Shallice, T., & Dolan, R.J.(2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. Brain: A Journal of Neurology, 126(Pt10), 2139-2152.

Duchenne de Boulogne, G.B.(1990). The mechanism of human facial expression. Cambridge, UK: Cambridge University Press

Fields, H.L.(1987). Pain: Mechanisms and Management, 1st ed. New York: McGraw-Hill Companies

Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguière, F.(1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. Neuroreport, 8(17), 3785–3789.

Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M.(2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. Neurophysiologie Clinique, 33(6), 279-292.

Garra, G., Singer, A.J., Taira, B.R., Chohan, J., Cardoz, H., Chisena, E., & Thode, H.C. Jr.(2010). Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. Academic Emergency Medicine, 17(1), 50-54.

Grant, J.A., Courtemanche, J., & Rainville, P.(2011). A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. Pain, 152(1), 150 –156.

Häbler, H.J., & Jänig, W.(1995). Coordination of sympathetic and respiratory systems: neurophysiological experiments. Clinical and Experimental Hypertension, 17(1-2), 223-235.

Iannetti, G.D., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I.(2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser- evoked potentials in humans. Neuroscience, 131(1), 199-208.

Iannetti, G.D., Hughes, N.P., Lee, M.C., & Mouraux, A.(2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? Journal of Neurophysiology, 100(2), 815-828.

Inui, K., Tran, D.T., Hoshiyama, M., & Kakigi, R.(2002). Preferential stimulation of A $\delta$  fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. Pain, 96(3), 247-252.

Inui, K., Tran, T. D., Qiu, Y., Wang, X., Hoshiyama, M., & Kakigi, R. (2003). A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. Neuroscience, 120(1), 235–248.



Inui, K., Tsuji, T., & Kakigi, R.(2006). Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. Cerebral Cortex, 16(3), 355-365.

Inui, K., & Kakigi, R.(2012). Pain perception in humans: use of intraepidermal electrical stimulation. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 83(5), 551-556.

Kakigi, R., & Shibasaki, H. (1984). Scalp topography of mechanically and electrically evoked somatosensory potentials in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 59(1), 44-56.

Kakigi, R., Shibasaki, H., Kuroda, Y., Neshige, R., Endo, C., Tabuchi, K., & Kishikawa, T. (1991a). Pain-related somatosensory evoked potentials in syringomyelia. Brain, 114(Pt 4), 1871-1889.

Kakigi, R., Endo, C., Neshige, R., Kuroda, Y., & Shibasaki, H. (1991b). Estimation of conduction velocity of A delta fibers in humans. Muscle & Nerve, 14(12), 1193-1196.

Kakigi, R., & Shibasaki, H. (1992). Mechanisms of pain relief by vibration and movement. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 55(4), 282-286.

Kakigi, R., Matsuda, Y., & Kuroda, Y. (1993). Effects of movement-related cortical activities on pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation in normal subjects. Acta Neurologica Scandinavica, 88(5), 376-380.

Kakigi, R.(1994). Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation. Journal of the Neurological Sciences, 125(2), 198-205.

Lee, M.C., Mouraux, A., & Iannetti, G.D.(2009). Characterizing the cortical activity through which pain emerges from nociception. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 29(24), 7909-7916.

Low, P. A., Neumann, C., Dyck, P. J., Fealey, R. D., & Tuck, R. R. (1983). Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler

velocimetry. Mayo Clinic Proceedings, 58(9), 583–592.

Nakanishi, T., Shimada, Y., & Toyokura, Y. (1974). Somatosensory evoked responses to mechanical stimulation in normal subjects and in patients with neurological disorders. Journal of the Neurological Sciences, 21(3), 289–298.

Nalivaiko, E., & Blessing, W.W.(2001). Raphe region mediates changes in cutaneous vascular tone elicited by stimulation of amygdala and hypothalamus in rabbits. Brain Research, 891(1- 2), 130-137.

Mason, P., Gao, K., & Genzen, J.R.(2007). Serotonergic raphe magnus cell discharge reflects ongoing autonomic and respiratory activities. Journal of Neurophysiology, 98(4), 1919-1927.

Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., & Fox, P.T.(1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. The American Journal of Psychiatry, 156(5), 675-682.

Michaels, P.A.(2010). A chapter from lamaze history: birth narratives and authoritative knowledge in France, 1952-1957. The Journal of Perinatal Education, 19(2), 35-43.

Miller, K.M., & Perry, P.A.(1990). Relaxation technique and postoperative pain in patients undergoing cardiac surgery. Heart & Lung: The Journal of Critical Care, 19(2), 136–146.

Miyazaki, M., Shibasaki, H., Kanda, M., Xu, X., Shindo, K., Honda, M., Ikeda, A., Nagamine, T., Kaji, R., & Kimura, J. (1994). Generator mechanism of pain-related evoked potentials following CO2 laser stimulation of the hand: scalp topography and effect of predictive warning signal. Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society, 11(2), 242–254.

Morecraft, R.J., Louie, J.L., Herrick, J.L., & Stilwell-Morecraft, K.S. (2001). Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human

primate: a new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. Brain, 124(Pt 1), 176-208.

Mouraux, A., & Iannetti, G.D.(2008). A review of the evidence against the "first come first served" hypothesis. Comment on Truini et al. [Pain 2007;131:43-7]. Pain, 136(1-2), 219-221.

Mouraux, A., & Iannetti, G.D.(2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. Journal of Neurophysiology, 101(6), 3258-3269.

Mouraux, A., Iannetti, G.D., & Plaghki, L.(2010). Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate A $\delta$ -nociceptors selectively. Pain, 150(1), 199-207.

Mouraux, A., Iannetti, G.D., Colon, E., Nozaradan, S., Legrain, V., & Plaghki, L.(2011). Nociceptive steady- state evoked potentials elicited by rapid periodic thermal stimulation of cutaneous nociceptors. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 31(16), 6079-6087.

Obach, V., Valls-Solé, J., Vila, N., González, L. E., & Chamorro, A. (1998). Sympathetic skin response in patients with lateral medullary syndrome. Journal of the Neurological Sciences, 155(1), 55-59.

Oldfield, R.C.(1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia, 9(1), 97-113.

Otsuru, N., Inui, K., Yamashiro, K., Miyazaki, T., & Kakigi, R.(2009). Selective stimulation of C fibers by an Intra-Epidermal needle electrode in humans. Open Pain Journal, 2, 53-56.

Ploner, M., Holthusen, H., Noetges, P., & Schnitzler, A. (2002). Cortical representation of venous nociception in humans. Journal of Neurophysiology, 88(1), 300-305.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., & Shulman, G.L.(2001). A default mode of brain function. Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of

America, 98(2), 676-682.

Rathner, J.A., Owens, N.C., & McAllen, R.M.(2001). Cold-activated raphé-spinal neurons in rats. The Journal of Physiology, 535(Pt 3), 841-854.

Svensson, P., Minoshima, S., Beydoun, A., Morrow, T. J., & Casey, K. L. (1997). Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. Journal of Neurophysiology, 78(1), 450-460.

Tarkka, I. M., & Treede, R. D. (1993). Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO<sub>2</sub> laser. Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society, 10(4), 513-519.

Treede, R.D., Lankers, J., Frieling, A., Zangemeister, W.H., Kunze, K., & Bromm, B.(1991). Cerebral potentials evoked by painful, laser stimuli in patients with syringomyelia. Brain, 114(Pt 4), 1595-1607.

Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., & Campbell, J. N. (1995). Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. The Journal of Physiology, 483 ( Pt 3), 747-758.

Truini, A., Rossi, P., Galeotti, F., Romaniello, A., Virtuoso, M., De Lena, C., Leandri, M., & Cruccu, G.(2004). Excitability of the Adelta nociceptive pathways as assessed by the recovery cycle of laser evoked potentials in humans. Experimental Brain Research, 155(1), 120-123.

Truini, A., Galeotti, F., Cruccu, G., & Garcia-Larrea, L.(2007). Inhibition of cortical responses to a[delta] inputs by a preceding C-related response: testing the “first come, first served” hypothesis of cortical laser evoked potentials. Pain, 131(3), 341-347.

Uncini, A., Pullman, S. L., Lovelace, R. E., & Gambi, D. (1988). The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. Journal of the Neurological Sciences, 87(2-3), 299-306.

Valeriani, M., Rambaud, L., & Mauguière, F. (1996). Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO<sub>2</sub> laser stimulation of the hand. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 100(4), 343–353.

Valeriani, M., Restuccia, D., Barba, C., Le Pera, D., Tonali, P., & Mauguière, F. (2000). Sources of cortical responses to painful CO<sub>2</sub> laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. Clinical Neurophysiology, 111(6), 1103–1112.

Wong, D.L., & Baker, C.M.(1988). Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatric Nursing, 14(1), 9-17.

Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine, T., & Shibasaki, H.(1997). Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. Neuroreport, 8(2), 555–559.

Zautra, A.J., Fasman, R., Davis, M.C., & Craig, A.D.(2010). The effects of slow breathing on affective responses to pain stimuli: an experimental study. Pain, 149(1),12-18.

Zeidan, F., Martucci, K.T., Kraft, R.A., Gordon, N.S., McHaffie, J.G., & Coghill, R.C.(2011). Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 31(14), 5540-5548.

Zhang, Z.G., Hu, L., Hung, Y.S., Mouraux, A., & Iannetti, G.D. (2012). Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex--a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 32(22), 7429-7438.

Table 1 Contrast of expiratory phase stimulation with inspiratory phase stimulation for mean amplitude values (mean  $\pm$  SE) of N200 or P400 components of pain related evoked potentials and SSR with intensity at the threshold in 10 subjects

Amplitude	Expiratory phase ( $\mu$ V)	Inspiratory phase ( $\mu$ V)	Wilcoxon signed rank test <i>p</i>
N200	-1.7 $\pm$ 0.8	-4.1 $\pm$ 0.8	0.028
P400	3.4 $\pm$ 1.2	12.7 $\pm$ 1.0	0.005
SSR	197.4 $\pm$ 106.3	1306.4 $\pm$ 322.1	0.005

<sup>a</sup> n=6 : N200 was unidentified in 4 subjects.

<sup>b</sup> n=9 : SSR (sympathetic skin response) was not elicited by EP stimulation in one subject.

Table 2 Contrast of expiratory phase stimulation with inspiratory phase stimulation for mean amplitude or latency values (mean  $\pm$  SE) of N200 or P400 components of pain related evoked potentials and SSR with intensity at 4 times the threshold in 10 subjects

	Expiratory phase	Inspiratory phase	Wilcoxon signed rank test
Amplitude	( $\mu$ V)	( $\mu$ V)	<i>p</i>
N200	-5.4 $\pm$ 1.3	-11.5 $\pm$ 1.2	0.028
P400	15.7 $\pm$ 2.2	22.5 $\pm$ 2.3	0.005
SSR	628.1 $\pm$ 250.6	1702.7 $\pm$ 452.3	0.005

	Expiratory phase	Inspiratory phase	Wilcoxon signed rank test
Latency	(ms)	(ms)	<i>p</i>
N200	214.8 $\pm$ 12.7	212.2 $\pm$ 14.1	0.753
P400	385.5 $\pm$ 15.3	364.9 $\pm$ 8.6	0.110
SSR	3241.9 $\pm$ 270.4	2819.4 $\pm$ 206.4	0.139

<sup>a</sup> n=6 : N200 was unidentified in 3 subjects: N200 was elicited by IP stimulation alone in one subject.

<sup>b</sup> n=9 : SSR (sympathetic skin response) was not elicited by EP stimulation in one subject.

Table 3 Comparison of mean amplitude or latency values of N200, P400 or SSR and mean relative amplitude change values of DPG between different Wong-Baker FACES pain rating scales in 10 subjects

	Wong-Baker FACES pain rating scale			Friedman test
	Face0	Face1	Face2	<i>p</i>
Amplitude	( $\mu$ V)	( $\mu$ V)	( $\mu$ V)	
N200	0 $\pm$ 0	-4.8 $\pm$ 0.4	-10.0 $\pm$ 1.1	0.001
P400	0 $\pm$ 0	13.5 $\pm$ 1.6	22.1 $\pm$ 3.1	<0.001
SSR	0 $\pm$ 0	934.7 $\pm$ 253.8	1616.8 $\pm$ 462.7	<0.001
Relative amplitude change	(%)	(%)	(%)	
DPG	99.5 $\pm$ 1.3	88.3 $\pm$ 1.8	87.0 $\pm$ 1.6	<0.001

	Wong-Baker FACES pain rating scale			Wilcoxon signed rank test
	Face0	Face1	Face2	<i>p</i>
Latency	(ms)	(ms)	(ms)	
N200	-	216.9 $\pm$ 13.2	214.6 $\pm$ 7.0	0.735
P400	-	390.1 $\pm$ 9.0	361.6 $\pm$ 10.0	0.014
SSR	-	2849.3 $\pm$ 151.4	2817.6 $\pm$ 194.2	0.575

All data were expressed as mean  $\pm$  SE.

<sup>a</sup> n=7 : N200 was unidentified in 3 subjects.

<sup>b</sup> n=9 : The proportion of the amplitude of the sixth poststimulus DPG to the mean amplitude of 5 prestimulus DPGs was analyzed in 9 subjects.



Table 4 Contrast of noxious stimulation with sham stimulation for brain regions, the number of voxels, Brodmann area (BA), Talairach coordinates (TAL coord.) , and average voxel value determined from N200 by sLORETA with intensity at 3-4 times the threshold in 9 subjects of N200 clarity group.

LORETA ROI	Laterality	BA	Number of voxel	TAL coord.			Mean voxel value ( range )
				X	Y	Z	
Postcentral Gyrus	Right	3	8	20 ~ 40	-31 ~ -17	52 ~ 66	2.370 (2.285 ~ 2.855)
Precentral Gyrus	Right	4, 6, 9	67	10 ~ 50	-26 ~ 16	36 ~ 66	2.433 (2.274 ~ 2.744)
Anterior Cingulate	Left	24	6	-10 ~ -5	-7 ~ 7	46	2.534 (2.279 ~ 2.302)
	Right	24, 32	31	0 ~ 20	-8 ~ 22	37 ~ 46	2.374 (2.276 ~ 2.615)
Medial Frontal Gyrus	Left	6, 32	26	-20 ~ -5	-12 ~ 12	45 ~ 65	2.443 (2.284 ~ 2.668)
	Right	6, 32	46	0 ~ 20	-21 ~ 22	45 ~ 65	2.540 (2.276 ~ 2.855)
Middle Frontal Gyrus	Left	6	14	-30 ~ -15	-7 ~ 22	54 ~ 60	2.408 (2.281 ~ 2.616)
	Right	6, 8, 9	98	15 ~ 50	-12 ~ 31	36 ~ 65	2.602 (2.279 ~ 2.964)
Superior Frontal Gyrus	Left	6, 8	45	-25 ~ -5	-6 ~ 32	49 ~ 65	2.533 (2.300 ~ 2.827)
	Right	6, 8	68	0 ~ 40	-11 ~ 32	45 ~ 65	2.659 (2.275 ~ 2.958)
Paracentral Lobule	Right	31	2	5 ~ 10	-12	47	2.374 (2.296 ~ 2.346)
Sub-Gyral	Left	6	3	-25 ~ -20	-2 ~ 3	55	2.412 (2.326 ~ 2.416)
	Right	6	6	20 ~ 35	-7 ~ 3	42 ~ 56	2.582 (2.429 ~ 2.848)

170-190 ms,  $p < 0.05$

Table 5 Contrast of noxious stimulation with sham stimulation for brain regions, the number of voxels, Brodmann area (BA), Talairach coordinates (TAL coord.) , and average voxel value determined from N200 by sLORETA with intensity at 3-4 times the threshold in 6 subjects of N200 unclarity group.

LORETA ROI	Laterality	BA	Number of voxel	TAL coord.			Mean voxel value ( range )
				X	Y	Z	
Anterior Cingulate	Left	32	4	-5	7 ~ 17	36 ~ 41	3.102 (3.079 ~ 3.124)
	Right	24, 32, 33	35	0 ~ 10	2 ~ 22	22 ~ 46	3.141 (3.075 ~ 3.234)
Medial Frontal Gyrus	Left	6, 32	5	-5	3 ~ 17	45 ~ 60	3.130 (3.096 ~ 3.151)
	Right	6, 8, 32	14	0 ~ 10	3 ~ 27	40 ~ 60	3.162 (3.070 ~ 3.241)
Superior Frontal Gyrus	Left	6, 8	14	-5	-2 ~ 27	49 ~ 64	3.160 (3.082 ~ 3.217)
	Right	6, 8	27	0 ~ 10	3 ~ 32	49 ~ 64	3.178 (3.080 ~ 3.257)

170-190 ms,  $p < 0.05$

Table 6 Contrast of expiration phase stimulation with inspiration phase stimulation for brain regions, the number of voxels, Brodmann area (BA), Talairach coordinates (TAL coord.) , and average voxel value determined from P400 by sLORETA with intensity at 3-4 times the threshold in 15 subjects.

LORETA ROI	Laterality	BA	Number of voxel	TAL coord.			Mean voxel value ( range )
				X	Y	Z	
Precentral Gyrus	Left	6	4	-64 ~ -59	-4 ~ 6	18 ~ 27	0.641 (0.639 ~ 0.645)
Middle Frontal Gyrus	Left	11, 46	4	-54 ~ -20	24 ~ 33	-18 ~ 22	0.642 (0.639 ~ 0.646)
Medial Frontal Gyrus	Left	11, 25	8	-15 ~ -5	14 ~ 33	-14 ~ -18	0.641 (0.638 ~ 0.644)
Inferior Frontal Gyrus	Left	11, 44, 45, 4	38	-59 ~ -10	6 ~ 38	-23 ~ 27	0.644 (0.638 ~ 0.656)
Superior Frontal Gyr	Left	11	2	-20 ~ -15	38 ~ 52	-19	0.640 (0.639 ~ 0.641)
Insula	Left	13	1	-30	24	-1	0.638
Orbital gyrus	Left	11, 47	7	-20 ~ -5	23 ~ 43	-26 ~ -22	0.647 (0.641 ~ 0.657)
	Right	11	1	5	38	-23	0.642
Rectal Gyrus	Left	11	18	-10 ~ -5	13 ~ 43	-26 ~ -18	0.647 (0.639 ~ 0.654)
	Right	11	9	5 ~ 10	18 ~ 47	-23 ~ -22	0.642 (0.639 ~ 0.647)
Subcallosal Gyrus	Left	11, 13	3	-20 ~ -10	14 ~ 24	-14 ~ -13	0.639 (0.639 ~ 0.639)
Extra-Nuclear	Left	13	1	-25	19	-9	0.64

318-332 ms,  $p < 0.01$

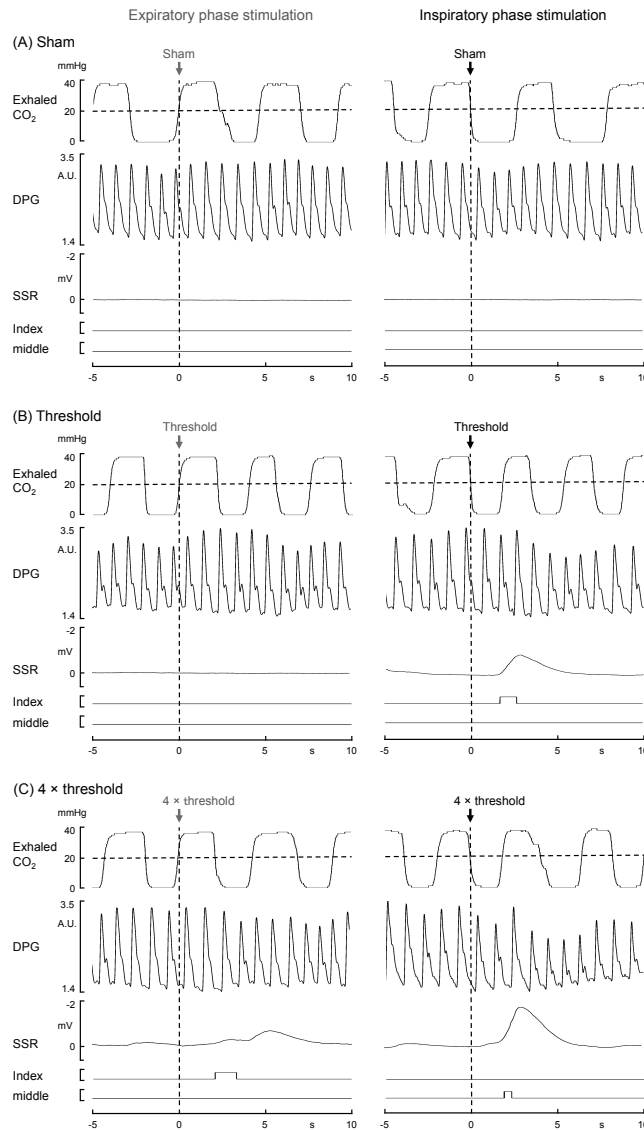


図1. 呼気CO<sub>2</sub>濃度，DPG，SSR，示指および中指の反応（自覚的な痛みの程度）の一例．波形は上から順に，呼気CO<sub>2</sub>濃度（exhaled CO<sub>2</sub>），指尖容積脈波（DPG），交感神経皮膚反応（SSR），示指（index）および中指（middle）の伸展運動の反応を示している．図の左側は呼息相刺激，右側は吸息相刺激のものを示している．刺激のonsetは各グラフの0 ms時点．A: sham刺激．B: 痛覚閾値強度での表皮内電気刺激．C: 痛覚閾値の4倍強度での表皮内電気刺激．示指と中指の運動反応は，それぞれ自覚的な痛みの程度（Wong-Baker FACES pain rating scale）のFace1とFace2に対応しており，SSRの出現やDPG振幅の漸減のような交感神経反応と関連している．痛覚閾値あるいはその4倍強度のいずれの刺激強度においても，呼息相刺激に比べて吸息相刺激で交感神経反応が大きいことに注意．

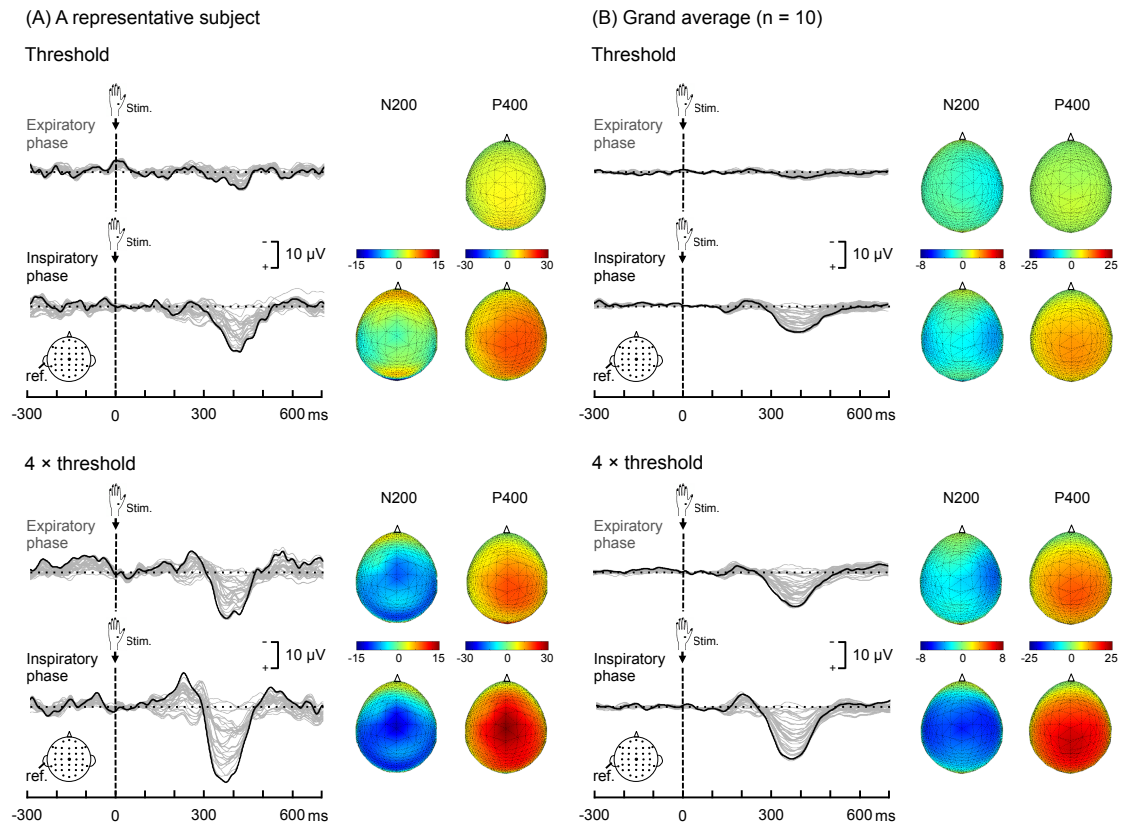


図2. 痛覚関連脳電位 (PREPs) の代表例 (A) および全被験者10例の総加算平均波形 (B). PREPs波形は, 呼息相 (Expiratory phase) あるいは吸息相 (Inspiratory phase) に刺激を与えて頭皮上35チャンネルから記録したものの重畳. 上段が痛覚閾値強度で刺激, 下段が痛覚閾値の4倍強度で刺激したものを示している. 刺激の onsetは各グラフの0 ms時点. 頭頂 (CZ) 波形は黒い太線, 他のチャンネルから記録した波形は灰色の線で示している. PREPsの左側にN200およびP400ピーク潜時での等電位図を各刺激毎に示している. 痛覚閾値あるいはその4倍強度のいずれの刺激強度においても, 呼息相刺激に比べて吸息相刺激でN200およびP400振幅が大きいことに注意.

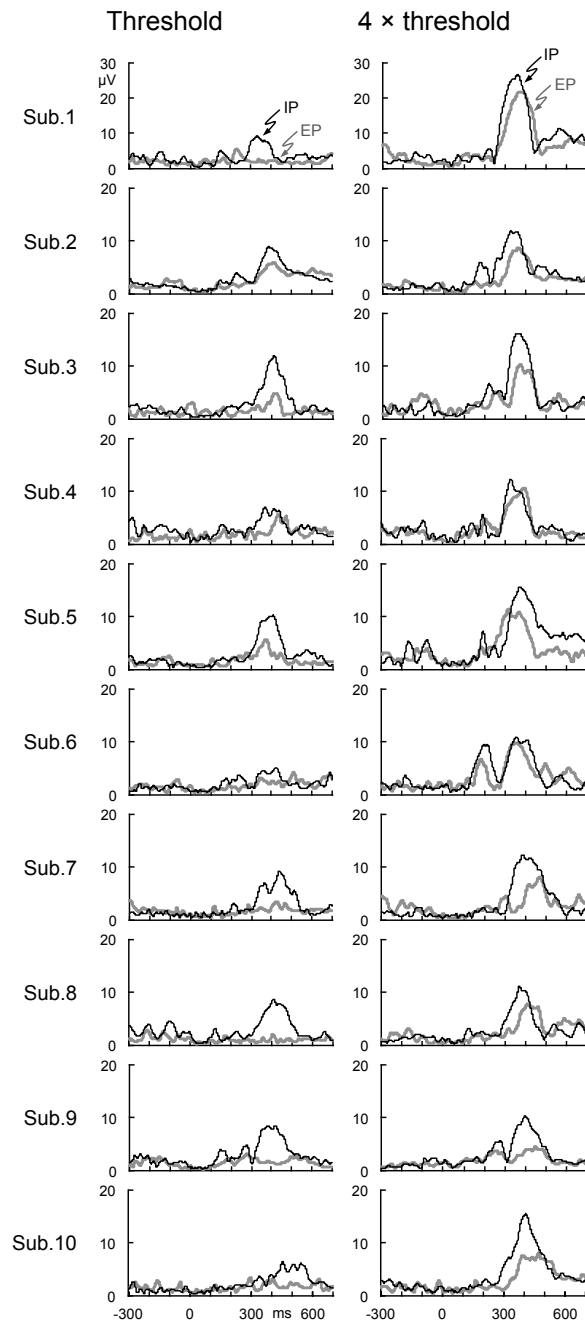


図3. 呼息相 (灰色) あるいは吸息相 (黒色) 刺激による各被験者の痛覚関連脳電位 (PREPs) のroot mean square (RMS) 波形. 左側は痛覚閾値の強度, 右側は痛覚閾値の4倍強度で刺激したもの. PREPsは刺激強度が増加すると振幅が大きくなり, 全ての被験者において呼息刺激時より吸息刺激時で振幅が大きくなることに注意.

Threshold

4 × threshold

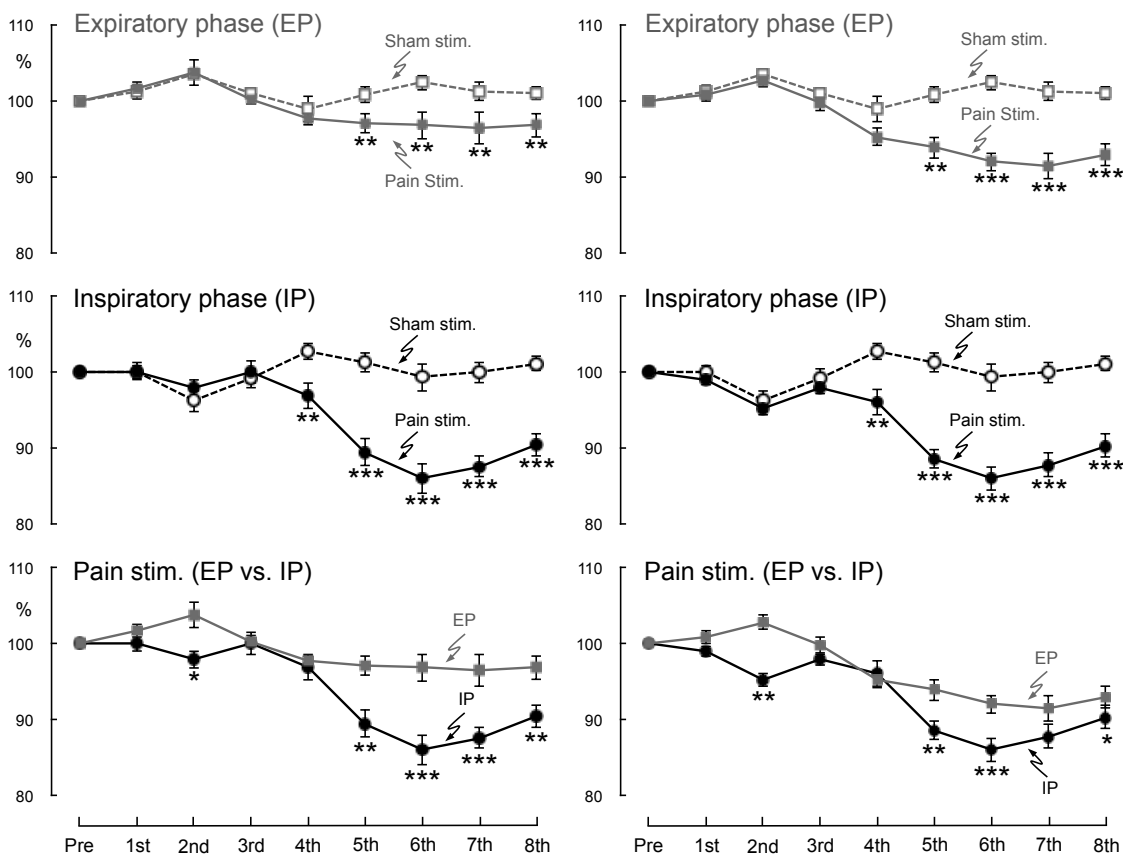


図4. 表皮内電気刺激後の指尖容積脈波 (DPG) の経時的な変化. 刺激後8拍までの平均DPG振幅の経時的な変化を刺激前4拍までの平均からの%比として表している. 図の左側は痛覚閾値強度, 右側は痛覚閾値の4倍強度での刺激を示している. 黒四角と黒丸はそれぞれ呼息相, 吸息相への侵害刺激を表している. 白四角と白丸はそれぞれ呼息相, 吸息相へのsham刺激を表している. 刺激後DPG振幅の心拍毎の有意差を二元配置分散分析後に対応のあるt検定によって求め, アスタリスクで示している(\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

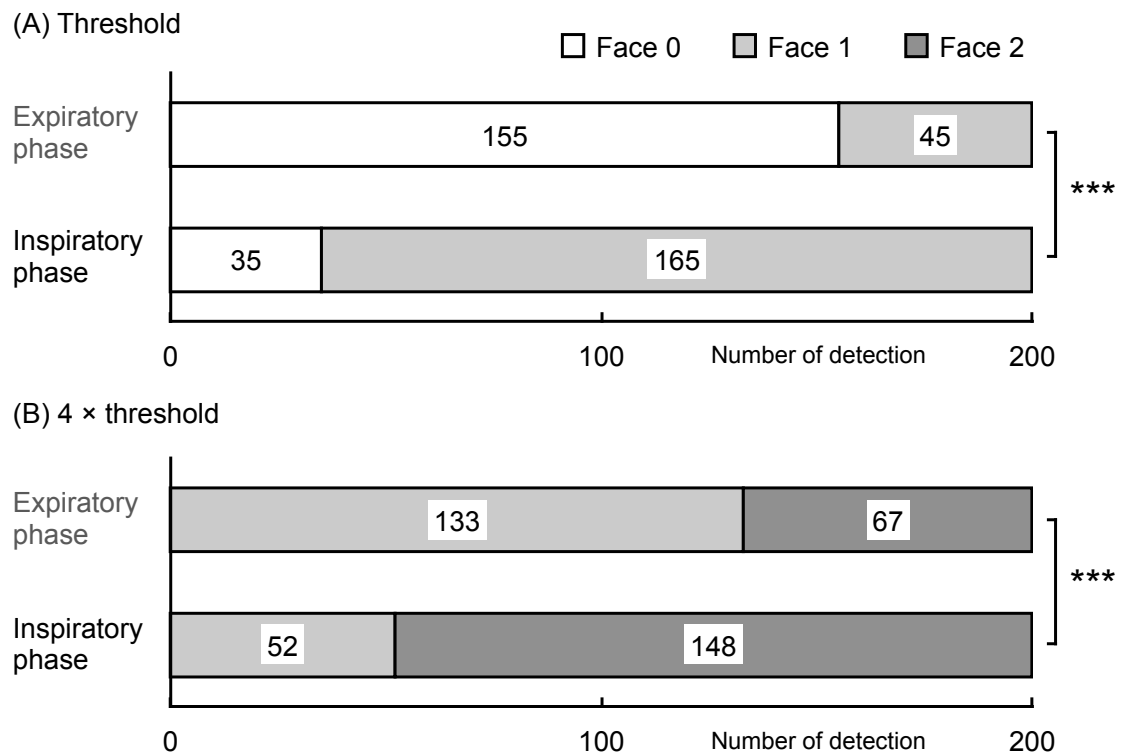


図5. 全被験者における呼息あるいは吸息時に表皮内電気刺激したさいの Wong-Baker FACES pain rating scaleによる自覚的な痛みの程度の頻度分布. (A) 痛覚閾値強度で表皮内電気刺激した場合. (B) 痛覚閾値の4倍強度で表皮内電気刺激した場合. 痛覚閾値強度で刺激すると自覚的な痛みの程度はFace0とFace1との間で変動したが, 呼息時刺激と比べて吸息時刺激ではFace1と判断された頻度が多かった (Chi square test, Chi squared = 144.361, df = 1,  $p < 0.001$ ). 同様に, 痛覚閾値の4倍強度で刺激すると自覚的な痛みの程度はFace1とFace2との間で変動したが, 呼息時刺激と比べて吸息時刺激ではFace2と判断された頻度が多かった (Chi square test, Chi squared = 65.981, df = 1,  $p < 0.001$ ).



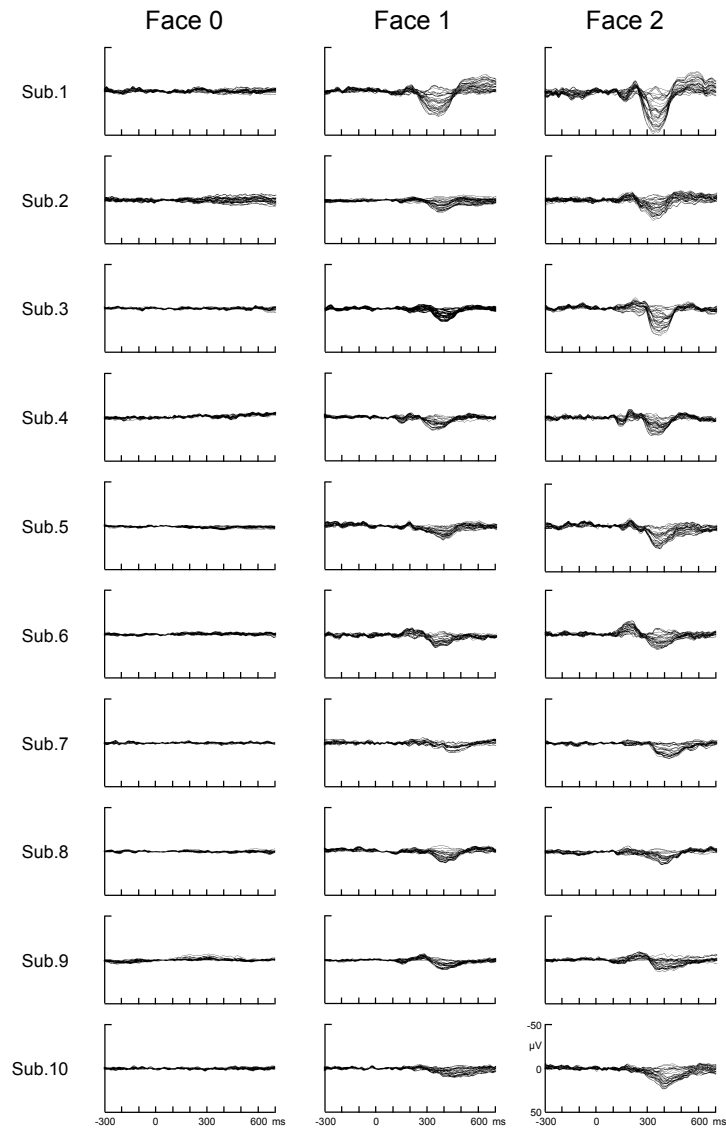


図6. 各被験者の自覚的な痛みの程度別の痛覚関連脳電位 (PREPs) . 刺激条件に関わらず, 単一施行で得た記録を痛み程度毎 (Wong-Baker FACES pain rating scaleのFace0, Face1およびFace2) に分類し, 各分類に応じて加算平均した. 左から右にそれぞれFace0, Face1, Face2を示している. 左手背への表皮内電気刺激によって頭皮上35チャンネルから得た波形 (-300 msから700 ms) を重畳したもの. 各グラフの刺激onsetは0 ms時点. N200やP400には個人差があるが, その振幅は自覚的な痛みの程度が増すにつれて大きくなっていることに注意.

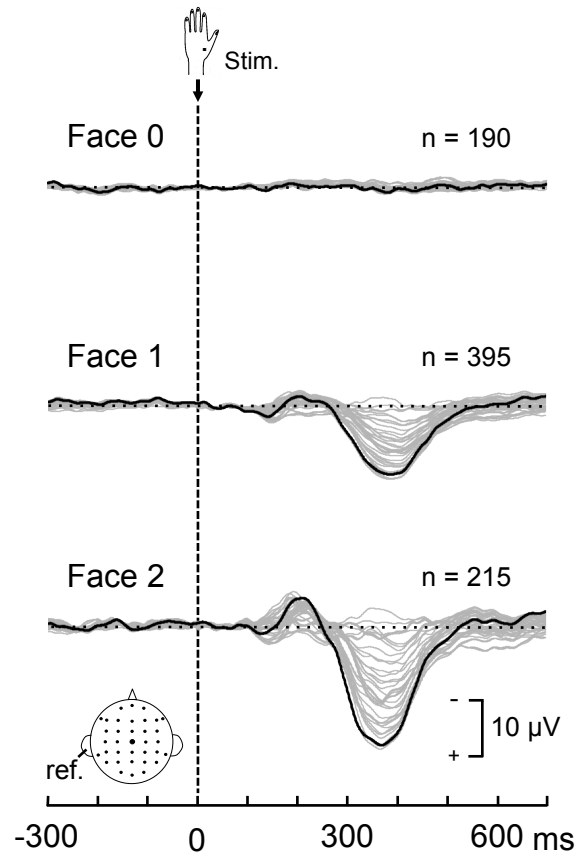


図7. 自覚的な痛みの程度別 (Wong-Baker FACES pain rating scaleのFace0, Face1およびFace2) の全被験者10例の総加算平均波形. 左手背への表皮内電気刺激によって頭皮上35チャンネルから得た波形 (-300 msから700 ms) を重畳したものの. PREPsの振幅は, 自覚的な痛みの程度が増加するにつれて大きくなっていることに注意.

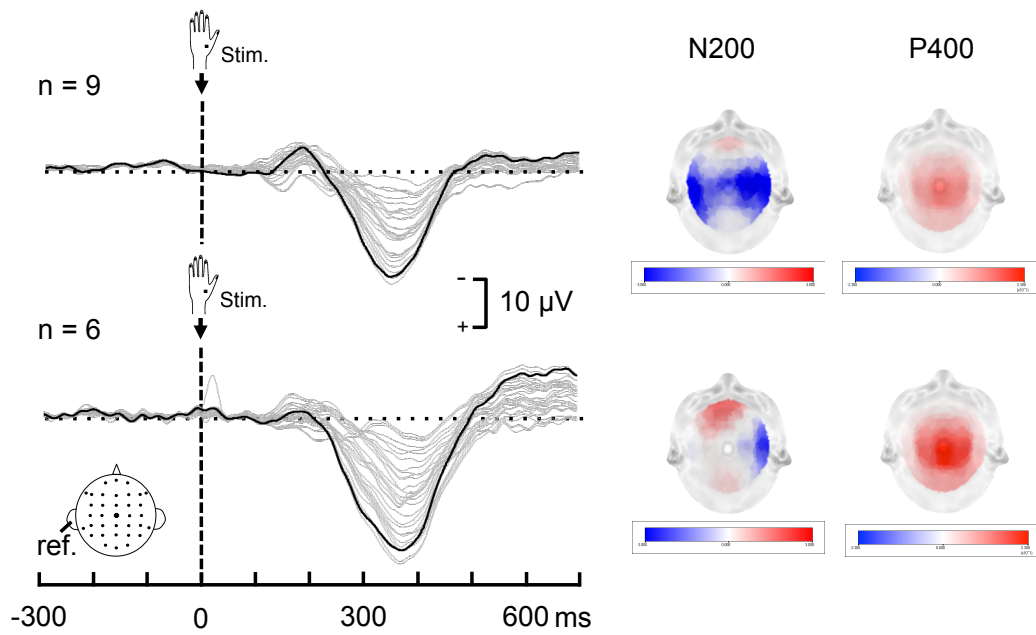
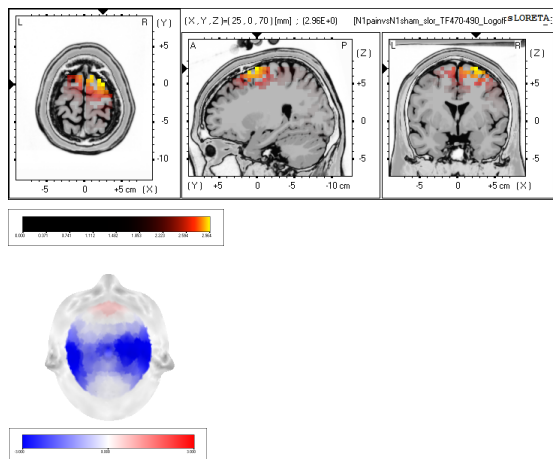


図8. N200が明瞭例と不明瞭例の痛覚誘発電位の総加算平均波形. 全被験者15例をCz波形でN200が明瞭な被験者 (9例, 平均振幅  $-4 \mu\text{V}$ 超) と不明瞭な被験者 (6例, 平均振幅  $0 \sim -4 \mu\text{V}$ ) に分けて, それぞれ加算平均したもの. 左手背への表皮内電気刺激によって頭皮上35チャンネルから得た波形 ( $-300 \text{ ms}$ から $700 \text{ ms}$ ) を重畳したもの. 上段が明瞭例, 下段が不明瞭例の総加算平均波形を示している. 各グラフの刺激onsetは $0 \text{ ms}$ 時点. 頭頂 (CZ) 波形は黒い太線, 他のチャンネルから記録した波形は灰色の線で示している. N200およびP400ピーク潜時での等電位図を各刺激毎に示している. 明瞭例ではN200が頭頂に広く分布しているのに対し, 不明瞭例では頭頂に分布していないことに注意.

### N200が明瞭な9例



### N200が不明瞭な6例

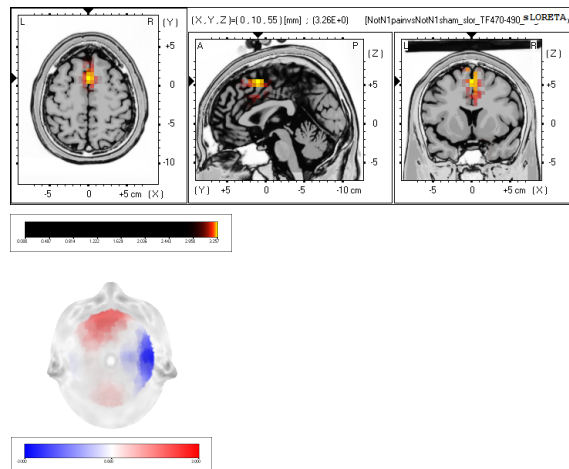


図9. N200明瞭例および不明瞭例のN200が出現する時間帯（刺激後170から190 ms）の脳活動領域。sLORETA解析によってsham刺激時と侵害刺激時のPREPsを比較し、統計的に有意差のある脳領域を求め（ $p < 0.05$ ），標準脳に描画したもの。図の右側が明瞭例，左側が不明瞭例の脳活動領域を示している。黄色あるいは赤色の領域が活動領域を表している。N200出現の有無にかかわらず，前帯状皮質や上・中前頭回に発生源が推定されたが，明瞭例では前頭葉凸面の活動が大きいことに注意。

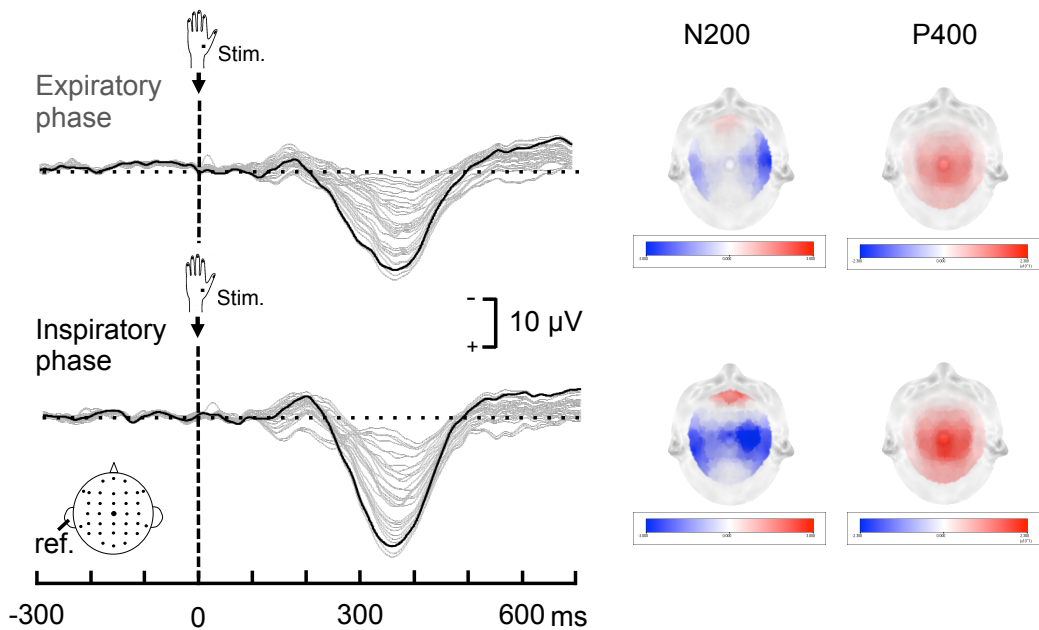
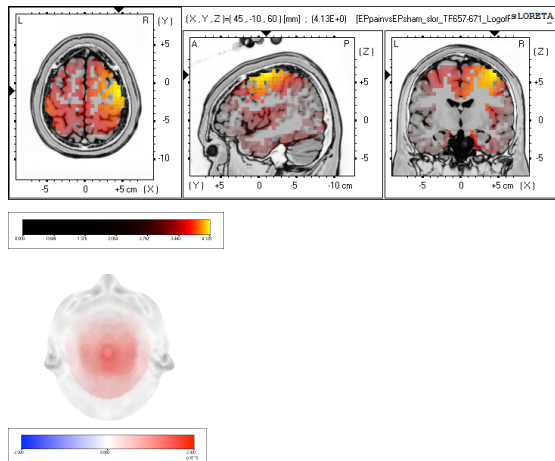


図10. 呼息相刺激あるいは吸息相刺激を与えたさいの全被験者15例の痛覚誘発電位の総加算平均波形. 左手背への高強度 (痛覚閾値の3~4倍強度) の表皮内電気刺激によって頭皮上35チャンネルから得た波形 (-300 msから700 ms) を重畳したもの. 上段が呼息相刺激, 下段が吸息相刺激時の総加算平均波形を示している. 各グラフの刺激onsetは0 ms時点. 頭頂 (CZ) 波形は黒い太線, 他のチャンネルから記録した波形は灰色の線で示している. N200およびP400ピーク潜時での等電位図を各刺激毎に示している. 呼息相刺激に比べ, 吸息相刺激ではN200およびP400振幅が大きいことに注意.

呼息相刺激 15例



吸息相刺激 15例

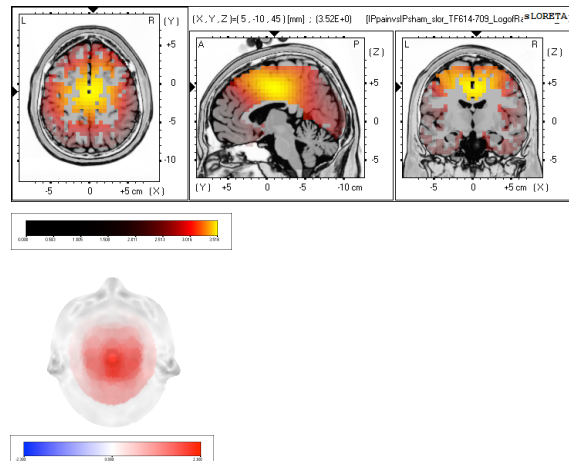


図11. 呼息あるいは吸息時に刺激したさいのP400が出現する時間帯（呼息相刺激，刺激後357から371 ms；吸息相刺激，刺激後314から408 ms）の脳活動領域。呼息相，吸息相刺激それぞれに対して，sLORETA解析によってsham刺激時と侵害刺激時のPREPsを比較し，統計的に有意差のある脳領域を求め ( $p < 0.01$ )，標準脳に描画したもの。図の右側が呼息相刺激，左側が吸息相刺激を与えたさいの脳活動領域を示している。黄色あるいは赤色の領域が活動領域を表す。呼息相，吸息相刺激ともに，一次体性感覚野，二次体性感覚野に加えて，前帯状皮質，島前部，眼窩前頭皮質などの広範な脳領域が活性化していることに注意。

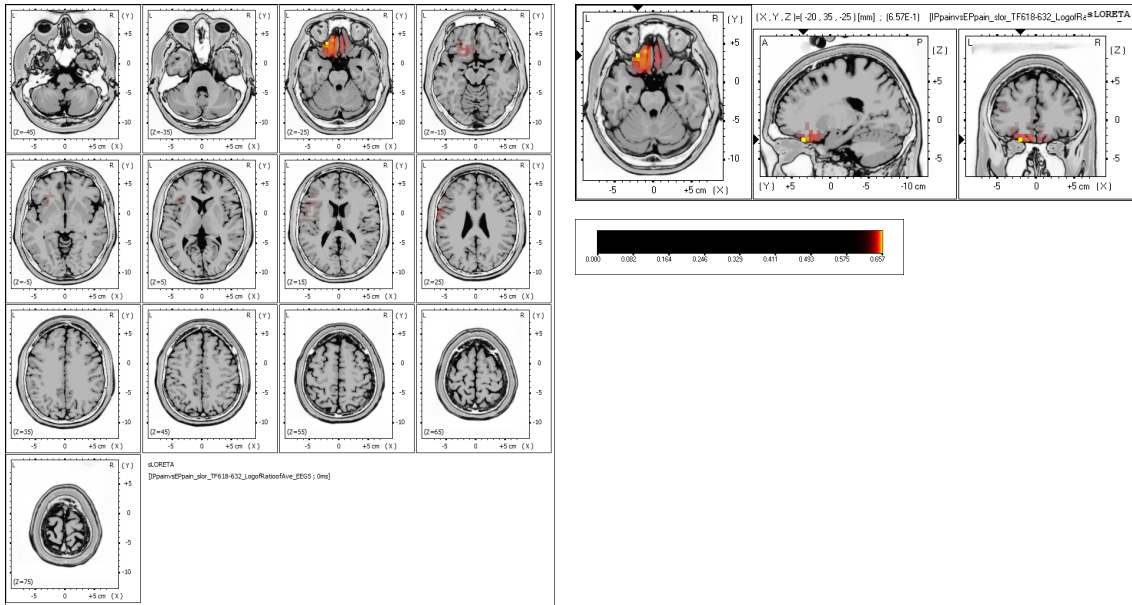


図12. P400が出現する時間帯（刺激後318から332 ms）での呼息刺激時と吸息刺激時の脳活動領域の違い. sLORETA解析によって侵害刺激を呼息相に与えた時のPREPsと吸息相に与えた時のPREPsを比較し，統計的に有意差のある脳領域を求め ( $p < 0.01$ )，標準脳に描画したもの. 黄色あるいは赤色の領域が活動領域を表している. 呼息時刺激に比べ吸息時刺激では，島前部，眼窩前頭皮質が強く活動していることに注意.